

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 358**

51 Int. Cl.:

C07D 291/08 (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: **13.10.2010 E 10824026 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2488507**

54 Título: **Inhibidores novedosos de MEK útiles en el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

13.10.2009 US 250936 P

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

21.04.2015

73 Titular/es:

ALLOMEK THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
411 Ridge Road
Orange CT 06477, US

72 Inventor/es:

KHIRE, UDAY R. y
CHORDIA, MAHENDRA DEVICHAND

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 534 358 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores novedosos de MEK útiles en el tratamiento de enfermedades

5 **REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 61/250,936, presentada el 13 de octubre de 2009.

10 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere a inhibidores novedosos de proteína cinasas activadas por mitógeno (MAP, por sus siglas en inglés), específicamente MEK1 y MEK2, y al tratamiento de estados patológicos asociados con tal inhibición a través de los efectos de inhibición de la vía RAF/MEK/ERK.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) es relevante para muchos tipos de cáncer. Las MAPK fosforilan específicamente residuos proteicos de serina/treonina, que se activan mediante varios estímulos externos (por ejemplo, mitógenos y factores de crecimiento) para manifestar sus acciones dentro de la célula. La activación de MAPK regula muchas funciones de las células con implicaciones fisiológicas tales como el crecimiento celular, la supervivencia, apoptosis, diferenciación, proliferación y expresión génica. (1)

MEK1 y 2 son dos cinasas humanas que se encuentran en el medio de la cascada clásica de MAPK, que implica RAS-RAF en posiciones anteriores y ERK en posiciones posteriores. Esta cascada de transducción de señales que provoca la fosforilación de ERK se estudia exhaustivamente en la patología del cáncer. La ERK fosforilada, después de ser trasladada al núcleo, activa varios factores de transcripción para que induzcan la expresión de muchos genes necesarios para la supervivencia y proliferación celular. (2) Debido a la selectividad muy elevada conferida a las MEK para fosforilar únicamente ERK1 y ERK2, el hecho de tener como diana su inhibición ofrece una estrategia atractiva para el descubrimiento de fármacos contra el cáncer. (3)

Además, el mecanismo de acción de los inhibidores de MEK conocidos, tales como PD98059 y U0126, no compite con el ATP (unión al sitio alostérico) y, por lo tanto, puede presentar menos efectos secundarios en los centros de salud. Algunos de los inhibidores de MEK que están siendo sometidos actualmente a estudios clínicos (4,5) incluyen AZD-6244 (Array Biopharma, Astra Zeneca), RDEA-119 (Ardea Biosciences, Bayer, remítase a A. Maderna *et al.*, US 7.759.518), combinado con sorafenib, que presenta una respuesta significativa en células de hepatoma resistentes a sorafenib, y XL-518 (Exelixis) para tumores sólidos.

La identificación de inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (MAP), especialmente inhibidores de MEK1 y/o MEK2, es un área muy activa en la investigación farmacéutica, debido al uso potencial de tales inhibidores como fármacos para tratar varios estados patológicos afectados por tal inhibición. El documento WO2007/014011 describe *N*-arilaminosulfonamidas como inhibidores de MEK. Se pueden consultar artículos de revisión exhaustivos sobre el estado de la técnica en este campo en S. Price, *Expert Opin. Ther. Patents* (2008) 18 (6), 603-627 y C. Fremin, S. Meloche, *Journal of Hematology and Oncology* 2010, 3:8.

A pesar de los avances actuales de la investigación sobre los inhibidores de MEK, sería de todos modos muy beneficioso descubrir inhibidores de MEK adicionales con unas propiedades farmacológicas mejoradas, tales como la potencia, biodisponibilidad oral, semivida y baja penetración en el SNC para el tratamiento de varios tipos de cáncer. Los compuestos con tales propiedades llevan a tratamientos más eficaces de los cánceres, a la vez que minimizan efectos secundarios no deseados.

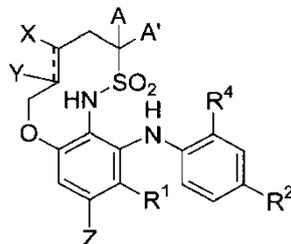
De forma adicional, además de su potencial como agentes antitumorales, en la técnica se describe que los inhibidores de MEK pueden presentar un posible uso para el tratamiento de enfermedades antiinflamatorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome cardiorfaciocutáneo e influenza. Existen más de 50 familias de patentes que describen varios compuestos que supuestamente presentan actividad contra MEK.

REFERENCIAS

1. G. Pearson *et al.*, *Endocr. Rev.*, 2001,153-183.
2. J.S. Sebolt y R. Herrera, *Nature Rev. Can.* 2004,937-947.
3. C. Fremin y S. Meloche, *J. Hemato & onco.*, 2010, 3-8.
4. C. Iverson *et al.* *Can. Res.*, 2009, 6839-6847.
5. C. Montagut y J. Settleman, *Cancer Lett.*, 2009, 125-134.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



(I)

donde

R¹ es H o F;

R² es Br o I;

R⁴ es H, F, Cl o Br;

----- representa un doble enlace o un enlace sencillo;

X e Y se seleccionan independientemente entre

H,

OH,

OR³ o

NH₂,

siempre que, cuando ----- represente un doble enlace, X e Y sean H;

Z es H, F o OR³;

donde R³ es alquilo C₁-C₆;

A y A' son independientemente H o alquilo C₁-C₆;

o

A y A', junto con el átomo de C al cual están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la enzima MEK, una actividad biológica útil para el tratamiento de enfermedades en las cuales tal inhibición resulta favorable. Estas enfermedades incluyen, sin carácter limitante, trastornos hiperproliferativos, cáncer, inflamación, artritis y EPOC.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, incluido un ser humano, donde dicho medicamento se administra a dicho mamífero.

Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para tratar una enfermedad, condición o trastorno inflamatorio en un mamífero, incluido un ser humano, donde dicho medicamento se administra a dicho mamífero, en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para tratar un trastorno o afección que está regulado por la cascada MEK en un mamífero, incluido un ser humano, donde dicho medicamento se administra a dicho mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. La dosis adecuada para un paciente particular puede ser determinada, de acuerdo con métodos conocidos, por los expertos en la técnica.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para tratar o prevenir el cáncer en un mamífero, incluido un ser humano, donde dicho medicamento se administra a dicho mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.

5 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además un portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden contener adyuvantes, excipientes, conservantes, agentes para ralentizar las absorciones, rellenos, aglutinantes, absorbentes, tampones, agentes desintegrantes, agentes solubilizantes, otros portadores y otros ingredientes inertes. Los métodos para formular tales composiciones son muy conocidos en la técnica.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir una enzima MEK, que comprende poner en contacto la enzima con una cantidad inhibitoria eficaz de dicho medicamento.

15 Además de la actividad antiproliferativa, los compuestos de la invención presentan propiedades farmacológicas favorables, tales como una biodisponibilidad oral elevada, una semivida más prolongada y una penetración baja de la barrera cerebral. Tales propiedades son deseables para los productos farmacéuticos ya que se asocian con medicamentos que son más eficaces y presentan menos efectos secundarios.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

Los términos y expresiones identificados anteriormente tienen el siguiente significado a lo largo de la presente:

25 La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que el resto modificado de este modo puede tener desde ninguno hasta al menos el número más elevado de sustituyentes posibles. El sustituyente puede reemplazar a cualquier átomo de H del resto modificado de este modo, siempre que el reemplazo sea químicamente posible y químicamente estable. Cuando existan dos o más sustituyentes en cualquier resto, cada sustituyente se seleccionará independientemente de cualquier otro sustituyente y podrá, por consiguiente, ser equivalente o diferente.

30 El término "halo" se refiere a un átomo seleccionado entre Cl, Br, F y I.

35 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico relativamente atóxica de un compuesto de la presente invención (remítase, p. ej., a Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19, 1977).

40 La expresión "inhibidor de MEK", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que exhibe una CI_{50} respecto a la actividad de MEK que no sea superior a aproximadamente 100 μM o que no sea superior a aproximadamente 50 μM , lo cual se mide en un ensayo inhibitorio de la enzima MEK que se describe en general en la presente. " CI_{50} " es aquella concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (p. ej., MEK) hasta la mitad del nivel máximo. Se ha descubierto que los compuestos descritos en la presente exhiben inhibición frente a MEK.

45 Los términos "sujeto", "paciente" o "individuo", tal como se utilizan en la presente en referencia a los que padecen un trastorno y similares, engloban mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, sin carácter limitante, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de monos y simios, animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, que incluyen roedores tales como ratas, ratones y conejillos de Indias y similares. Los ejemplos de animales no mamíferos incluyen, sin carácter limitante, pájaros, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones que se proporcionan en la presente, el mamífero es un ser humano.

50 Los términos "tratar", "trata" o "tratamiento" y otros equivalentes gramaticales que se utilizan en la presente, incluyen aliviar, reducir o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, p. ej., detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar una regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección provocada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección, y se pretende que incluyan la profilaxis. Los términos incluyen además conseguir un efecto terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Un beneficio terapéutico se refiere a la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se esté tratando. Además, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observe una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda seguir afligido por el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente que corra el riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un paciente que presente uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se le haya diagnosticado esa enfermedad.

Las expresiones “cantidad eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz”, tal como se utilizan en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente o compuesto que se administra, la cual aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto según se describe en la presente requerida para proporcionar una reducción clínicamente significativa de una enfermedad. Una cantidad “eficaz” adecuada en cualquier caso individual puede ser determinada utilizando técnicas tales como un estudio de escalamiento de la dosis.

Los términos “administrar”, “administra”, “administración” y similares, tal como se utilizan en la presente, se refieren a los métodos que se pueden utilizar para hacer posible el suministro de los compuestos o las composiciones en el lugar deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, sin carácter limitante, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (que incluye la intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos descritos en la presente, p. ej., que se describen en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual: Pergamon; y *Remington's Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton Pa.

Se puede preparar una sal de un compuesto de Fórmula (I) *in situ* durante la purificación y el aislamiento final de un compuesto o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de este modo. De manera similar, cuando el compuesto de Fórmula (I) contiene un resto de ácido carboxílico, se puede preparar una sal de dicho compuesto de Fórmula (I) haciéndolo reaccionar por separado con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal formada de este modo.

Las sales representativas de los compuestos de Fórmula (I) incluyen las sales atóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de bases o ácidos orgánicos o inorgánicos mediante métodos muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, cinamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares.

Las sales de adición de base incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas tales como dicitclohexilamina y *N*-metil-D-glucamina. Además, los grupos que contienen un nitrógeno básico en la base conjugada se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferiores como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo o dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y similares.

El término “solvato” se refiere a cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y se puede formar durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es un alcohol. Los solvatos del compuesto que se describen en la presente se pueden preparar o formar convenientemente durante los procesos descritos en la presente. A modo de ejemplo únicamente, los hidratos de los compuestos descritos en la presente se pueden preparar convenientemente por recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos que incluyen, sin carácter limitante, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas. En general, se considera que las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas, a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente.

El término “éster” se refiere a un derivado del compuesto de Fórmula (I) que se puede preparar mediante la esterificación de uno o más grupos funcionales hidroxilo presentes en la molécula. Los métodos de esterificación son muy conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, sin carácter limitante, permitir que el compuesto de Fórmula que contiene el hidroxilo reaccione con un ácido carboxílico adecuado en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como un ácido mineral (p. ej., HCl, H₂SO₄ y similares) o permitir que el compuesto de Fórmula (I) que contiene el hidroxilo reaccione con un derivado de un ácido carboxílico, p. ej., un anhídrido o cloruro de ácido, opcionalmente en presencia de una base suave tal como piridina, trietilamina o similares. Estos derivados de tipo éster pueden ser

farmacéuticamente activos por sí mismos o pueden actuar como profármacos para fomentar la estabilidad o el suministro del resto farmacéuticamente activo *in vivo*.

5 El término "tautómero" se refiere a todas las formas isoméricas del compuesto que pueden existir solas o en equilibrio entre sí en solución debido a la presencia de un grupo o grupos tautoméricos en una molécula. Tal isomerización se denomina tautomerización y consiste en la migración formal de un átomo de hidrógeno dentro de una molécula, acompañada por un intercambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente. Los grupos que son pares tautoméricos incluyen, sin carácter limitante, ceto-enol, imina-enamina, lactama-lactima y amida-ácido imídico.

10 El término "profármaco" se refiere a un precursor farmacológico de un compuesto de Fórmula (I) que, tras su administración a un sujeto y posterior absorción, se convierte en una especie activa o más activa mediante algún proceso tal como la conversión mediante una vía metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente que hace que la molécula sea menos farmacéuticamente activa y/o que confiere estabilidad u otra propiedad favorable a la molécula tal como solubilidad. Una vez que el grupo químico ha sido escindido y/o modificado en el profármaco, se genera el fármaco activo. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, su administración puede resultar más sencilla que la del fármaco original. Pueden ser, por ejemplo, biodisponibles mediante administración oral, mientras que el compuesto original no lo sea. El profármaco también puede presentar una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas en comparación con el fármaco original. Los profármacos y su preparación son muy conocidos por los expertos en la técnica tales como los que se describen en Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, pág. 1085.

25 Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la posición y la naturaleza de los diferentes sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (*R*) o (*S*). Los isómeros preferidos son aquellos con la configuración absoluta que produzca el compuesto de Fórmula (I) con la actividad biológica más deseable. En ciertos casos, también puede existir asimetría debida a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos de los compuestos especificados.

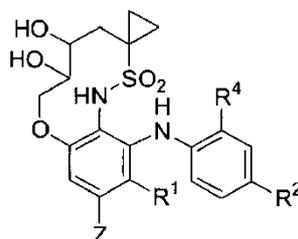
30 Los sustituyentes de un anillo también pueden estar presentes en la forma *cis* o *trans*, y un sustituyente de un doble enlace puede estar presente en la forma *Z* o *E*.

35 Cuando un anillo de fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes, el o los sustituyentes se pueden unir al anillo de fenilo en cualquier átomo de C disponible. Cuando hay más de un sustituyente en un anillo de fenilo, cada sustituyente se selecciona independientemente de los demás, de modo que estos pueden ser iguales o diferentes.

40 Se pretende que todos los isómeros (incluidos los enantiómeros y diastereómeros), tanto por la naturaleza de centros asimétricos o por rotación restringida según se ha descrito anteriormente, como isómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de estos, se incluyan dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede llevar a cabo utilizando técnicas estándar conocidas en la materia.

45 El proceso particular que se ha de utilizar en la preparación de los compuestos de esta invención depende del compuesto específico deseado. Factores tales como la selección de los restos X, Y, Z, A, A' y R¹-R⁴ específicos y los sustituyentes específicos posibles en las diferentes posiciones de la molécula, desempeñan todos ellos una función en la ruta que se ha de seguir en la preparación de los compuestos específicos de esta invención. Estos factores serán reconocidos fácilmente por un experto en la técnica.

Una primera realización de la invención es un compuesto, donde el compuesto presenta la Fórmula de (Ia)



50 donde

R¹ es H o F;
R² es Br o I;

R⁴ es H, F, Cl o Br;

y

Z es H, F u OR³;

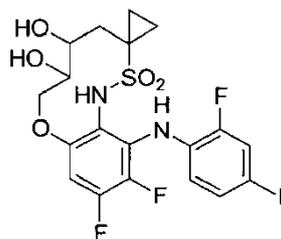
donde R³ es alquilo C₁-C₆;

5 A y A', junto con el átomo de C al cual están unidos, forman un anillo de ciclopropilo;

o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra realización de la invención es el compuesto, donde el compuesto presenta la Fórmula de (Ia), donde Z es MeO; o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente

10

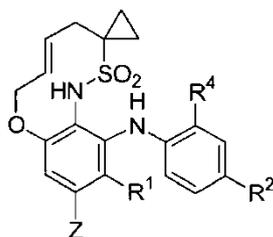
Una segunda realización de la invención es un compuesto, donde el compuesto presenta la Fórmula de (Ib)



(Ib)

15 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una tercera realización de la invención es un compuesto, donde el compuesto presenta la Fórmula de (Ic)



(Ic),

20 donde

R¹ es H o F;

R² es Br o I;

R⁴ es H, F, Cl o Br;

25

Z es H, F u OR³;

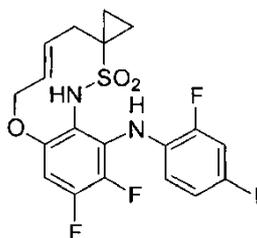
donde R³ es alquilo C₁-C₆;

A y A', junto con el átomo de C al cual están unidos, forman un anillo de ciclopropilo;

o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

Una cuarta realización de la invención es un compuesto, donde el compuesto presenta la Fórmula de (Id)



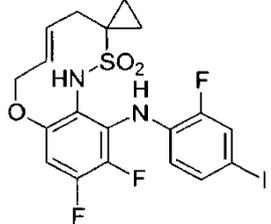
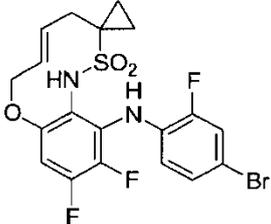
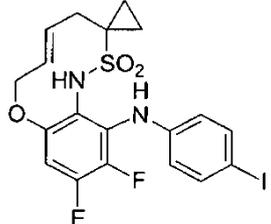
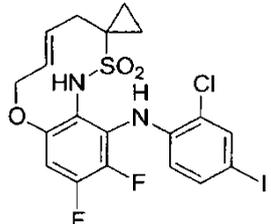
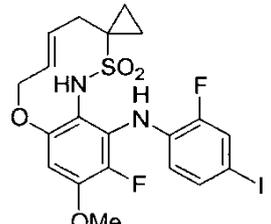
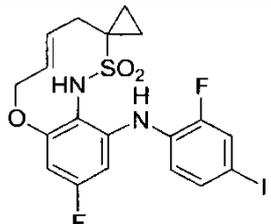
(Id)

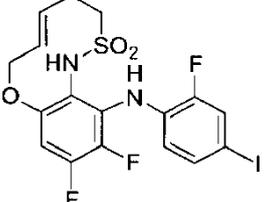
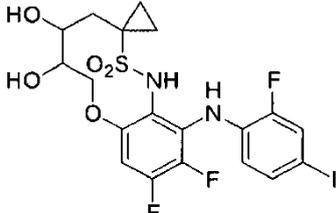
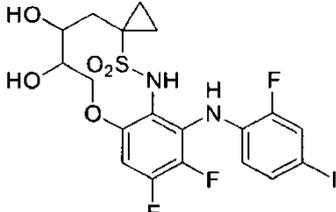
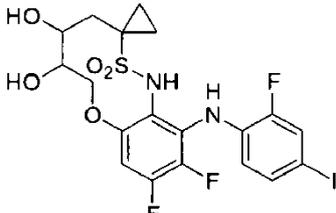
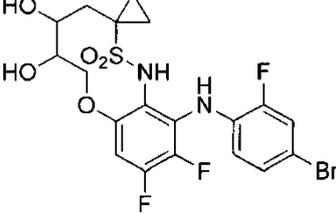
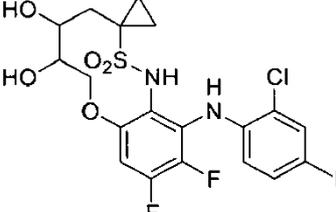
35 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

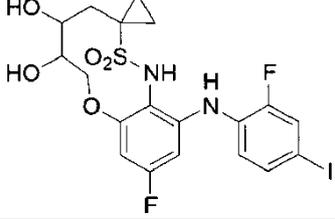
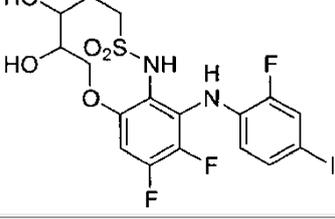
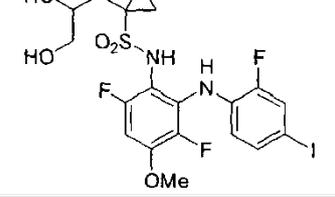
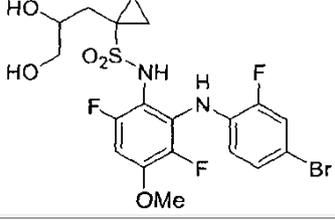
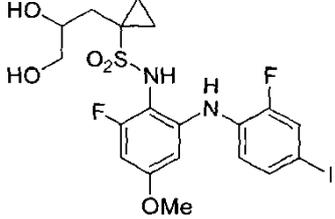
En la Tabla 1 siguiente se enumeran otras realizaciones de la invención.

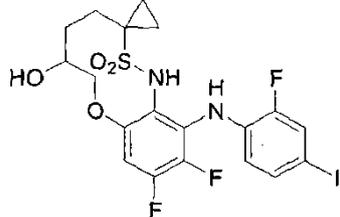
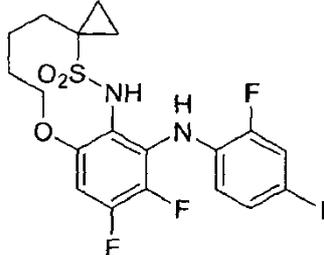
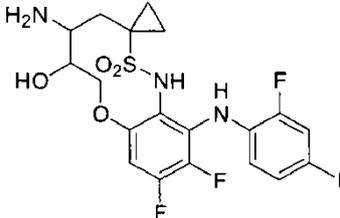
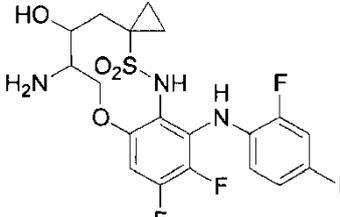
5

Tabla 1

Ejemplo N.º	Compuesto
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Ejemplo N.º	Compuesto
7	
8	
8a (isómero de elución rápida en HPLC de fase inversa)*	
8b (isómero de elución lenta en HPLC de fase inversa)*	
9	
10	
11	

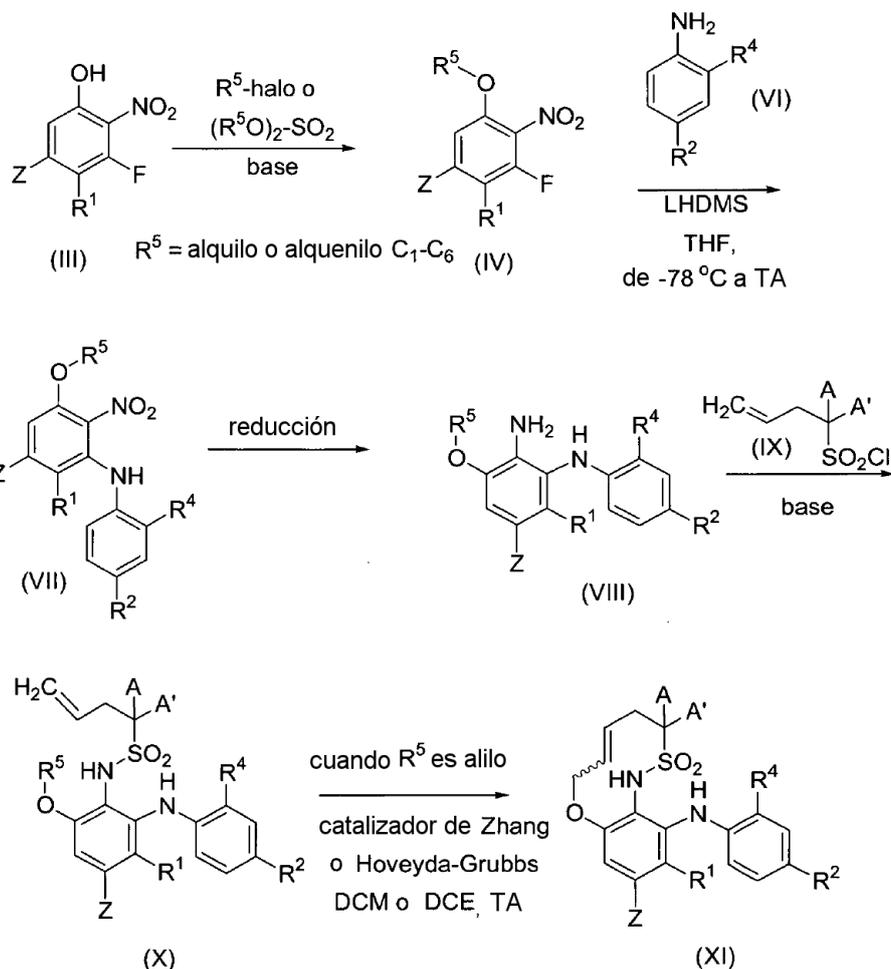
Ejemplo N.º	Compuesto
12	
13	
14	
15 (Ejemplo de referencia)	
16 (Ejemplo de referencia)	
17 (Ejemplo de referencia)	
18a	

Ejemplo N.º	Compuesto
18b	
19	
20a	
20b	

Preparación de los compuestos

- 5 El proceso particular que se ha de utilizar en la preparación de los compuestos de esta invención depende del compuesto específico deseado. Factores tales como los posibles sustituyentes específicos en las diferentes posiciones de la molécula desempeñan todos ellos una función en la ruta que se ha de seguir en la preparación de los compuestos específicos de esta invención. Estos factores serán reconocidos fácilmente por un experto en la técnica.
- 10 Puede resultar necesario proteger y desproteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de los compuestos intermedios durante cualquiera de los métodos anteriores para formar ésteres. En general, los grupos protectores se pueden añadir y eliminar mediante métodos convencionales de uso común en la técnica (remítase, p. ej., a T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York, 1999).
- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas de reacción que se muestran a continuación. En estos esquemas, a menos que se indique lo contrario, los grupos X, Y, Z, R¹, R², R³, RA y A' tienen las mismas definiciones que se han descrito anteriormente.
- 20 A continuación se ilustra un método general para la preparación del compuesto de Fórmula (I) en el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 1

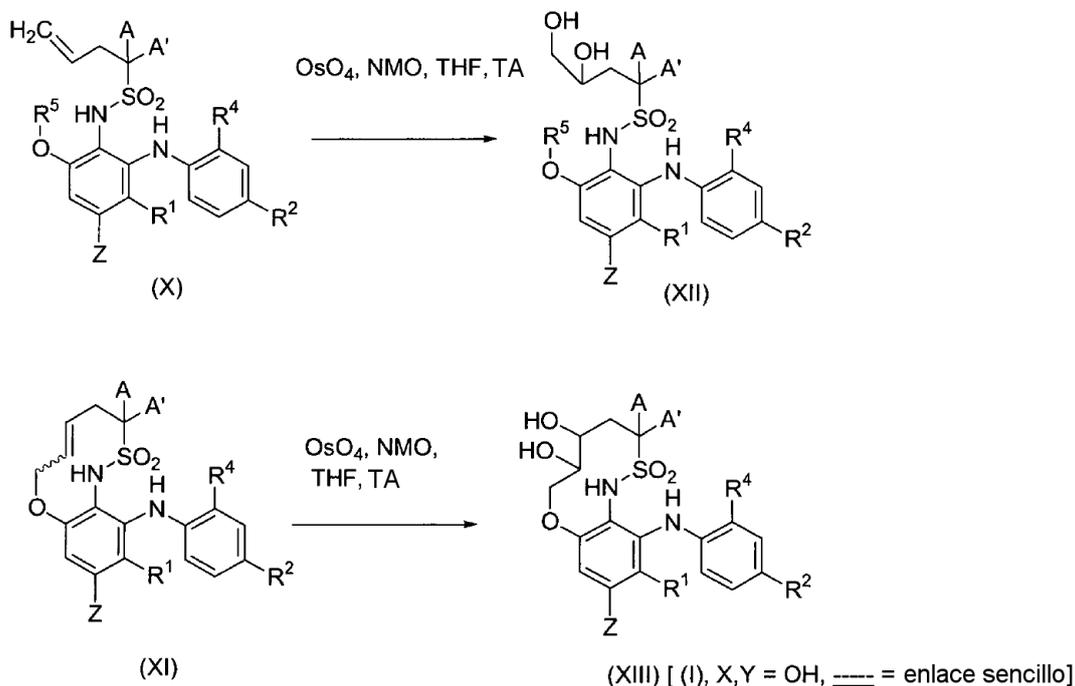


En este esquema, un nitrofenol de fórmula (III), que o bien se puede adquirir de proveedores comerciales o se prepara mediante la nitración del precursor fenólico adecuado, se alquila en la posición O utilizando un agente alquilante adecuado tal como un haluro o sulfato de alquilo o alquenoilo (p. ej., R⁵-halo), en presencia de una base tal como carbonato de potasio, para producir un compuesto de Fórmula (IV). A continuación, se permite que este compuesto experimente una reacción de sustitución aromática nucleofílica con la anilina de Fórmula (VI) en presencia de una base no nucleofílica fuerte tal como LHDMS, para proporcionar el compuesto de Fórmula (VII). A continuación, se lleva a cabo la reducción del grupo nitro en el compuesto de Fórmula (VII) utilizando un agente reductor tal como hidrosulfuro (ditionito) de sodio para proporcionar el compuesto de Fórmula (VIII). La sulfonilación del compuesto de Fórmula (VIII) utilizando el cloruro de sulfonilo de Fórmula (IX) en presencia de una base tal como piridina proporciona un intermedio de Fórmula (X). El cloruro de sulfonilo de Fórmula (IX) se puede preparar mediante la reacción de un haloalqueno con sulfito de sodio para formar un ácido alquenosulfónico, el cual se puede convertir en el cloruro de sulfonilo mediante el tratamiento con un reactivo adecuado tal como cloruro de oxalilo.

La reacción del compuesto de Fórmula (X), donde R⁵ es alilo, en condiciones de metátesis, es decir, en presencia del catalizador de segunda generación de Zhang o Hoveyda-Grubbs, proporciona el compuesto de Fórmula (XI).

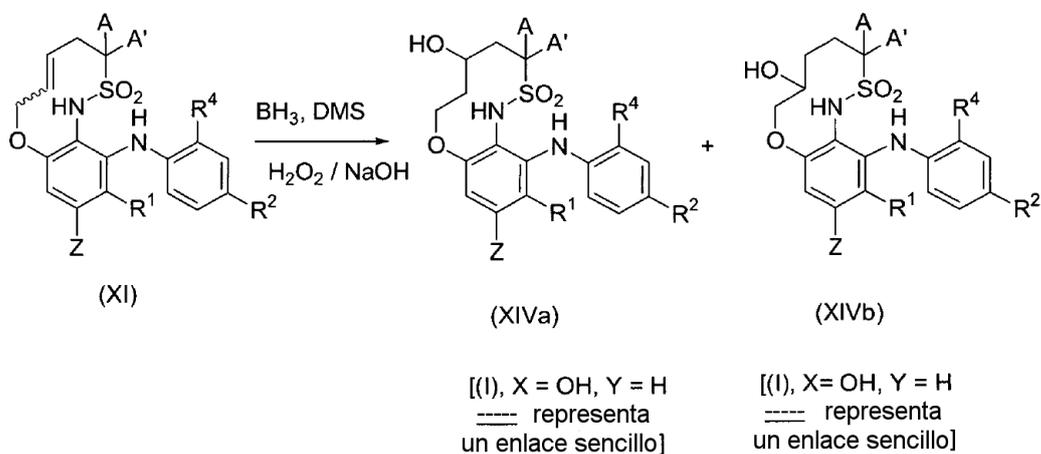
En los Esquemas de reacción 2-4 siguientes se muestran transformaciones adicionales de los intermedios de Fórmula (X) y Fórmula (XI).

Esquema de reacción 2

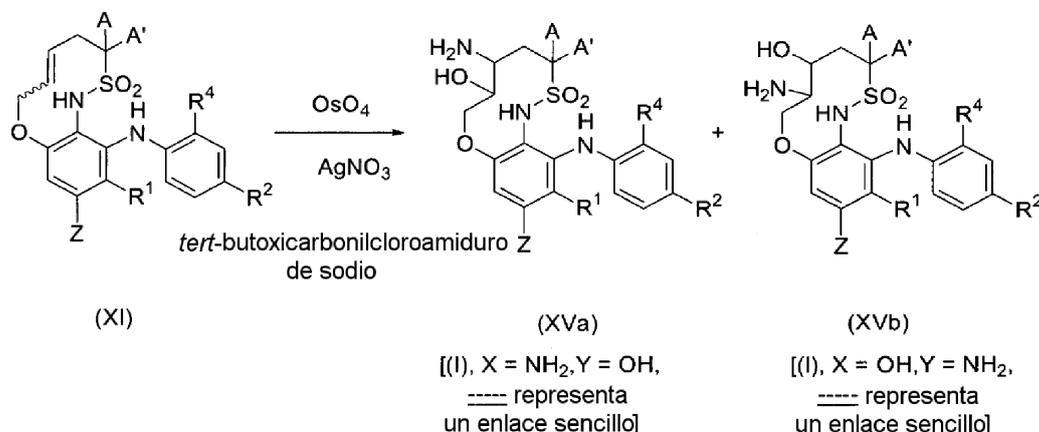


5 El Esquema de reacción 2 ilustra que la oxidación posterior del compuesto de Fórmula (X) con tetraóxido de osmio proporciona el compuesto de Fórmula (XII). La reacción del intermedio de Fórmula (XI) proporciona el compuesto de Fórmula (XIII) [Fórmula (I), donde X, Y = OH y ----- representa un enlace sencillo].

Esquema de reacción 3



10 El Esquema de reacción 3 ilustra la preparación de los compuestos de Fórmula (I) en los que uno de los grupos X e Y es OH y el otro de los grupos X e Y es H. Esto se consigue mediante la reacción del compuesto de Fórmula (XI) con el complejo BH_3 -DMS y el tratamiento posterior con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$. En esta reacción se producen ambos regioisómeros, es decir, la Fórmula (XIVa) y la Fórmula (XIVb).

Esquema de reacción 4

El Esquema de reacción 4 ilustra la preparación de los compuestos de Fórmula (I) en los que uno de los grupos X e Y es OH y el otro de los grupos X e Y es NH₂. Esto se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto de Fórmula (XI) con OsO₄ y nitrato de plata en presencia de *t*-butoxicarbonilcloramiduro de sodio. En esta reacción se producen ambos regioisómeros, es decir, la Fórmula (XVa) y la Fórmula (XVb).

Composiciones farmacéuticas

En la presente se describen composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para ser utilizadas en el tratamiento de trastornos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para ser utilizadas en el tratamiento de trastornos en un mamífero.

Modulación de MEK

En la presente también se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para modular la actividad de MEK poniendo en contacto MEK con una cantidad eficaz de dicho medicamento, que es un compuesto de Fórmula (I), suficiente para modular la actividad de MEK. La modulación puede tener lugar inhibiendo o activando la actividad de MEK. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir la actividad de MEK poniendo en contacto MEK con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) suficiente para inhibir la actividad de MEK. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir la actividad de MEK en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicha solución. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir la actividad de MEK en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto descrito en la presente suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir la actividad de MEK en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir la actividad de MEK en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho organismo. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir la actividad de MEK en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto descrito en la presente suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho animal. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir la actividad de MEK en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto

descrito en la presente suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir la actividad de MEK en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto descrito en la presente suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho ser humano.

Crecimiento celular anómalo

En la presente también se describen compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para inhibir el crecimiento celular anómalo. En algunas realizaciones, el crecimiento celular anómalo se produce en un mamífero. Los métodos para inhibir el crecimiento celular anómalo comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde se inhibe el crecimiento celular anómalo. Los métodos para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero comprenden administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la cantidad del compuesto, sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado es eficaz a la hora de inhibir el crecimiento celular anómalo en el mamífero.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado, hidrato, solvato, éster o sal farmacéuticamente aceptable de este, combinada con una cantidad de un agente quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto, sal, solvato, hidrato o derivado y del agente quimioterapéutico son eficaces conjuntamente a la hora de inhibir el crecimiento celular anómalo. Actualmente en la técnica se conocen muchos agentes quimioterapéuticos y se pueden utilizar combinados con los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de ciclos celulares, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, combinada con una terapia de radiación, donde la cantidad del compuesto, sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado se combina con la terapia de radiación eficaz para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar la terapia de radiación son conocidas en la materia y estas técnicas se pueden utilizar en la terapia combinada descrita en la presente. La administración del compuesto de Fórmula (I) en esta terapia combinada se puede determinar como se describe en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento y a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado, hidrato, solvato, profármaco, éster o sal farmacéuticamente aceptable de este, o un derivado marcado isotópicamente de este, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Se pueden utilizar agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) e inhibidores de COX-2 (ciclooxygenasa 2), junto con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Los ejemplos de inhibidores de COX-2 útiles incluyen CELEBREX[™] (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de la matriz útiles en el documento WO 96133172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96127583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea N.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea N.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98107697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98103516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98134918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98134915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98133768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98130566 (publicado el 16 de julio de 1998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90105719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99152910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99152889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99129667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional de PCT N.º PCTIB98I01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea N.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente del Reino Unido N.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 601148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente de EE. UU. N.º 5.863.949 (presentada el 26 de enero de 1999), Patente de EE. UU. N.º 5.861.510 (presentada el 19 de enero de 1999) y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que presentan una actividad escasa o nula a la hora de inhibir MMP-1. Se prefieren

más los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en comparación con otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

5 Modos de administración

10 En la presente se describen compuestos de Fórmula (I) o un profármaco, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente se pueden administrar solos o combinados con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

15 La administración de los compuestos y las composiciones que se describen en la presente se puede llevar a cabo mediante cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida la intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar localmente en el área que necesite tratamiento. Esto se puede conseguir, por ejemplo, sin carácter limitante, mediante infusión local durante una operación quirúrgica, aplicación tópica, p. ej., crema, ungüento, inyección, catéter o implante, donde dicho implante está hecho, p. ej., de un material gelatinoso, poroso o no poroso, incluidas las membranas tales como las membranas Silastic, o fibras. La administración también se puede realizar mediante una inyección directa en el lugar (o lugar previo) de un tumor o tejido neoplásico o preneoplásico. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con las técnicas de formulación y administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos de la invención, p. ej., según se describe en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual: Pergamon; y *Remington's Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

25 Las formulaciones incluyen las que son adecuadas para la administración oral, parenteral (incluida la subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluida la dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y el trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de asociar un compuesto de la presente invención o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este ("principio activo") con el portador, el cual está constituido por uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de modo uniforme e íntimo el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, conformar el producto para obtener la formulación deseada.

35 Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, que contienen cada uno de ellos una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

45 Los preparados farmacéuticos que se pueden utilizar oralmente incluyen comprimidos, cápsulas duras de gelatina, así como también cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden obtener por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos obtenidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma que fluya libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos obtenidos por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir o ranurar y se pueden formular de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo contenido en ellos. Todas las formulaciones para administración oral deberían encontrarse en dosis adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos mezclados con un relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Los núcleos de las grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Con este fin, se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, las cuales pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel Carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

60 Los preparados farmacéuticos se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, p. ej., mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica

- unitaria, p. ej., en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases de dosis unitarias o multidosis, p. ej., viales y ampollas selladas, y se pueden almacenar en forma de polvo o en condiciones de secado por congelación (liofilizadas), que requieren únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril exenta de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles del tipo que se ha descrito previamente.
- Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen ácidos grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que incrementen la solubilidad de los compuestos para hacer posible la preparación de soluciones muy concentradas.
- Los preparados farmacéuticos también se pueden formular como un preparado con depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante una inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales hidrófobos o poliméricos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados ligeramente solubles, por ejemplo, como una sal ligeramente soluble.
- Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, obleas, pastillas o geles formulados de forma convencional. Tales composiciones pueden comprender el principio activo en una base con sabor tal como sacarosa y acacia o tragacanto.
- Los preparados farmacéuticos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.
- Los preparados farmacéuticos se pueden administrar por vía tópica, es decir, mediante una administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de la presente invención externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en la oreja, el ojo y la nariz, de modo que el compuesto no entre de forma significativa en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a una administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.
- Los preparados farmacéuticos adecuados para la administración tópica incluyen preparados líquidos o semilíquidos adecuados para la penetración a través de la piel hacia el sitio de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración en el ojo, la oreja o la nariz. El principio activo puede constituir, para la administración tópica, desde un 0.001% hasta un 10% p/p, por ejemplo, desde un 1% hasta un 2% en peso de la formulación. A pesar de ello, puede constituir hasta incluso un 10% p/p, aunque preferentemente constituirá menos de un 5% p/p, más preferentemente desde un 0.1% hasta un 1% p/p de la formulación.
- Los preparados farmacéuticos para la administración por inhalación se suministran convenientemente a partir de un insufador, envases presurizados de tipo nebulizador u otros medios convenientes de suministro y pulverización de aerosoles. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad determinada. Como alternativa, para la administración por inhalación o insuflación, los preparados farmacéuticos pueden adoptar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, envases blíster o de gelatina a partir de los cuales se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insufador.
- Se debe sobreentender que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, los compuestos y las composiciones que se describen en la presente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que se relacionen con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Formulaciones

Los compuestos o las composiciones que se describen en la presente se pueden suministrar en una vesícula, p. ej., un liposoma (remítase, por ejemplo, a Langer, *Science* 1990, 249, 1527-1533; Treat *et al.*, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, López-Bernstein y Fidler, Ed., Liss, N.Y., págs. 353-365, 1989). Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también se pueden suministrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede utilizar una bomba (remítase a Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald *et al. Surgery*, 1980 88, 507; Saudek *et al. N. Engl. J. Med.* 1989, 321, (574)). Además, se puede colocar un sistema de liberación controlada cerca de la diana terapéutica (remítase a Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 1984, Vol. 2, págs. 115-138). Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente también pueden contener el principio activo en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos que son adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o ralentizar la desintegración y absorción en el aparato gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material enmascarador del sabor soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material para la liberación retardada tal como etilcelulosa o acetato/butirato de celulosa, según proceda. Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con un portador soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar un preparado oral apetecible. Estas composiciones se pueden conservar añadiendo un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los gránulos y polvos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También puede haber otros excipientes presentes, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes. Estas composiciones se pueden conservar añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adoptar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo,

monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes.

5 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes y un antioxidante.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de una solución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. El preparado inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril donde el principio activo esté disuelto en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo se puede disolver en primer lugar en una mezcla de aceite de soja y lecitina. A continuación, la solución oleosa se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en el torrente sanguíneo de un paciente mediante una inyección en bolo local. Como alternativa, puede resultar favorable administrar la solución o microemulsión de un modo tal que se mantenga una concentración circulante constante del presente compuesto. Con el fin de mantener tal concentración constante, se puede utilizar un dispositivo de suministro intravenoso continuo. Un ejemplo de un dispositivo de este tipo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable atóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se utilizan aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden tener aplicación en la preparación de productos inyectables.

30 Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando los inhibidores con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por consiguiente, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos del polietilenglicol.

35 Para el uso tópico, se pueden utilizar cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc. que contengan un compuesto o composición de la invención. La aplicación tópica, tal como se utiliza en la presente, puede incluir gárgaras y colutorios bucales.

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos y dispositivos de suministro intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, utilizando las formas de parches cutáneos transdérmicos conocidas por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, obviamente la administración de la dosis será continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

45 Dosis

50 La cantidad de las composiciones farmacéuticas administrada dependerá en primer lugar del mamífero que se esté tratando. En los casos en que las composiciones farmacéuticas se administren a un sujeto humano, la dosis diaria será determinada normalmente por el médico practicante, variando la dosis por lo general de acuerdo con la edad, el sexo, la dieta, el peso, el estado de salud general y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, la indicación o afección en concreto que se esté tratando, la gravedad de la indicación o afección que se esté tratando, el tiempo de administración, la vía de administración, la disposición de la composición, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y la discreción del médico practicante. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. Preferentemente, la composición farmacéutica se encuentra en una forma farmacéutica unitaria. En tal forma, el preparado se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades adecuadas del componente activo, p. ej., una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular se encuentra dentro de las competencias de la técnica. Por lo general, el tratamiento se inicia con dosis más bajas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se incrementa en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Por motivos de comodidad, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea. La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos que se describen en la presente y, cuando proceda, de otros agentes terapéuticos y/o terapias, será regulada de acuerdo con el juicio del especialista clínico (médico) asistente considerando factores tales como los descritos anteriormente. De este modo, la cantidad de la composición farmacéutica que se ha de administrar puede variar en gran medida. La administración se puede producir con una cantidad comprendida entre

aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día (administrados en una dosis única o en dosis divididas), más preferentemente de al menos aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis terapéutica particular puede incluir, p. ej., de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 7000 mg de compuesto y preferentemente incluye, p. ej., de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2500 mg.

5 La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparado puede variar o se puede ajustar para que sea de aproximadamente 0.1 mg a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a 300 mg, más preferentemente de 10 mg a 200 mg, de acuerdo con la aplicación particular. En algunos casos, unos niveles de dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, p. ej., dividiendo tales dosis mayores en

10 varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día. La cantidad administrada variará dependiendo del valor de Cl_{50} particular del compuesto utilizado. En aplicaciones combinadas en las que el compuesto no sea la única terapia, puede ser posible administrar cantidades menores del compuesto y seguir obteniendo un efecto terapéutico o profiláctico.

15 Formas farmacéuticas

La composición farmacéutica puede adoptar, por ejemplo, una forma adecuada para la administración oral tal como un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral tal como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica tal como un ungüento o

20 crema, o para la administración rectal tal como un supositorio. La composición farmacéutica se puede encontrar en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para una única administración de dosis exactas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

25 Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas farmacéuticas se pueden tamponar de forma adecuada, si se desea.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen rellenos o diluyentes inertes, agua y varios disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como agentes saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contengan varios excipientes tales como ácido cítrico, junto con varios desintegrantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Además, los

30 agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, son a menudo útiles con el fin de formar los comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellena dura y blanda. Por consiguiente, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar lácteo y polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo en estos se puede combinar con varios agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de estos.

35 40

Los métodos para preparar varias composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los expertos en la técnica. Para consultar algunos ejemplos, remítase a Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 18.^a edición (1990).

45

Terapias combinadas

Los compuestos descritos en la presente o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos se pueden administrar como una terapia única. Los compuestos descritos en la presente o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos también se pueden administrar combinados con otra terapia o terapias.

50

A modo de ejemplo únicamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos descritos en la presente es hipertensión, entonces podría resultar adecuado administrar un agente antihipertensivo combinado con el compuesto. O, a modo de ejemplo únicamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente se puede mejorar administrando un adyuvante (es decir, el ayudante puede ejercer de por sí únicamente un beneficio terapéutico mínimo, pero combinado con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se ve mejorado). O, a modo de ejemplo únicamente, el beneficio experimentado por un paciente se puede incrementar administrando uno de los compuestos descritos en la presente con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también presente un beneficio terapéutico. A modo de

55 ejemplo únicamente, en un tratamiento para la diabetes que implique la administración de uno de los compuestos descritos en la presente, se puede obtener un incremento del beneficio terapéutico proporcionando además al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección

60

que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

5 Otras terapias incluyen, sin carácter limitante, la administración de otros agentes terapéuticos, terapia de radiación o
ambos. En los casos en que los compuestos descritos en la presente se administran con otros agentes terapéuticos, no
es necesario que los compuestos descritos en la presente se administren en la misma composición farmacéutica que los
demás agentes terapéuticos y se pueden administrar, debido a las diferentes características físicas y químicas,
mediante una vía diferente. Por ejemplo, los compuestos/composiciones se pueden administrar oralmente para generar
y mantener unos niveles satisfactorios en sangre de estos, mientras que el otro agente terapéutico se puede administrar
10 por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la recomendación de la administración, cuando sea
posible, en la misma composición farmacéutica, se encuentran dentro de las competencias del médico experto. La
administración inicial se puede realizar de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica y a continuación,
basándose en los efectos observados, la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración pueden ser
modificados por el médico experto. La elección particular del compuesto (y, cuando proceda, otro agente terapéutico y/o
15 radiación) dependerá del diagnóstico de los médicos practicantes y su juicio de la afección del paciente y el protocolo de
tratamiento adecuado. Otros agentes terapéuticos pueden incluir agentes quimioterapéuticos, tales como sustancias
antitumorales, por ejemplo, las que se seleccionan entre inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes
alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, citosina
arabinosa e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente
20 Europea N.º 0239362 tal como el ácido *N*-(*p*-[*N*-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-*N*-metilamino-2-tenoil]-*L*-
glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores de ciclos celulares; antibióticos intercalantes, por ejemplo,
adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo, antiestrógenos tales como
Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-hidroxi-
2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Un tratamiento conjunto de este tipo se puede conseguir mediante la dosis
25 simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

Los compuestos y composiciones que se describen en la presente (y cuando proceda el agente quimioterapéutico y/o
radiación) se pueden administrar concurrentemente (p. ej., de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea o
dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, el
30 estado general del paciente y la elección en sí del agente quimioterapéutico y/o radiación que se ha de administrar
conjuntamente (es decir, dentro de un único protocolo de tratamiento) con el compuesto/composición.

En aplicaciones y usos combinados, no es necesario que el compuesto/composición y el agente quimioterapéutico y/o
radiación se administren de forma simultánea o esencialmente de forma simultánea, y el orden inicial de administración
35 del compuesto/composición y el agente quimioterapéutico y/o radiación quizás no sea importante. De este modo, los
compuestos/composiciones de la invención se pueden administrar en primer lugar y a continuación administrar el agente
quimioterapéutico y/o radiación; o el agente quimioterapéutico y/o radiación se pueden administrar en primer lugar y a
continuación administrar los compuestos/composiciones de la invención. Esta administración alterna se puede repetir
durante un único protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de
40 la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se encuentran dentro de las
competencias del médico experto después de evaluar la enfermedad que se esté tratando y el estado general del
paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o radiación se pueden administrar en primer lugar, especialmente
si se trata de un agente citotóxico, y a continuación el tratamiento se puede continuar con la administración de los
compuestos/composiciones de la invención seguidos, cuando se determine que resulta favorable, de la administración
45 del agente quimioterapéutico y/o radiación, y así sucesivamente hasta que se complete el protocolo de tratamiento. De
este modo, de acuerdo con su experiencia y sus conocimientos, el médico practicante puede modificar cada protocolo
para la administración de un compuesto/composición para el tratamiento de acuerdo con las necesidades del paciente
individual, a medida que avanza el tratamiento. El médico practicante, a la hora de juzgar si un tratamiento es eficaz con
la dosis administrada, tendrá en cuenta el estado de salud general del paciente, así como también signos más
50 definitivos tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, el
encogimiento real del tumor o la inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor se puede medir utilizando métodos
estándar tales como estudios radiológicos, p. ej., un escáner CAT o MRI, y se pueden utilizar mediciones sucesivas para
juzgar si el crecimiento del tumor se ha ralentizado o incluso invertido. Para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento,
también se puede utilizar el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor y la mejora del
55 estado general.

Los ejemplos específicos no limitantes de posibles terapias combinadas incluyen el uso de los compuestos de la
invención con agentes que se encuentran en las siguientes clasificaciones farmacoterapéuticas que se indican a
continuación. No se debe interpretar que estas listas estén cerradas, sino que en su lugar estas sirven como ejemplos
60 ilustrativos comunes del área terapéutica relevante en la actualidad. Además, los regímenes combinados pueden incluir
una variedad de vías de administración y deben incluir la oral, intravenosa, intraocular, subcutánea, dérmica y tópica
inhalada.

Para el uso en el tratamiento de enfermedades oncológicas, trastornos proliferativos y cánceres, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: inhibidores de aromatasas, antiestrógenos, antiandrógenos, corticosteroides, agonistas de gonadotropina, inhibidores de la topoisomerasa 1 y 2, agentes activos sobre microtúbulos, agentes alquilantes, nitrosoureas, antimetabolitos
 5 antineoplásicos, compuestos que contienen platino, agentes que tienen como diana lípidos o proteína cinasas, IMiD, inhibidores de lípido-fosfatasa o proteínas, inhibidores de IGF-I, moduladores de FGF3, inhibidores de mTOR, miméticos de Smac, inhibidores de HDAC, agentes que inducen la diferenciación celular, antagonistas de receptores de la bradiquina, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de ciclooxigenasas, inhibidores de heparanasas, inhibidores de linfocinas, inhibidores de citocinas, inhibidores de IKK, inhibidores de P38MAPK, inhibidores de HSP90, inhibidores
 10 de multikinásas, biofosforatos, derivados de rapamicina, inhibidores de la vía apoptótica de ant, agonistas de la vía apoptótica, agonistas de PPAR, inhibidores de isoformas de Ras, inhibidores de telomerasas, inhibidores de proteasas, inhibidores de metaloproteinasas e inhibidores de aminopeptidasas.

Para el uso en el tratamiento de enfermedades oncológicas, trastornos proliferativos y cánceres, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: dacarbazina (DTIc), actinomicinas C, C, D y F, ciclofosfamida, melfalán, estramustina, maitansinol, rifamicina, estreptovaricina, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, detorrubicina, carminomicina, idarrubicina, epirubicina, esorrubicina, mitoxantrona, bleomicinas A, A₂ y B, camptotecina, Irinotecan®, Topotecan®, 9-aminocamptotecina, 10,11-metilenodioxycamptotecina, 9-nitrocampotecina, bortezomib, temozolomida, TAS103, NPI0052, combretastatina, combretastatina A-2, combretastatina A-4, calicheamicinas, neocarzinostatinas, epotilonas A B, C y variantes semisintéticas, Herceptin®, Rituxan®, anticuerpos CD40, asparaginasas, interleucinas, interferones, leuprolida y pegaspargasa, 5-fluorouracilo, fluorodesoxiuridina, ptorafur, 5'-desoxifluorouridina, UFT, MITC, capecitabina S-1, dietilestilbestrol, tamoxifeno, toremefino, tolmodex, timitaq, flutamida, fluoximesterona, bicalutamida, finasterida, estradiol, trioxifeno, dexametasona, acetato de leuproelina, estramustina, droloxifeno, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, aminoglutetimida, testolactona, testosterona, dietilestilbestrol, hidroxiprogesterona, mitomicinas A, B y C, porfiriomicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tetraplatino, platino-DACH, ormaplatino, talidomida, lenalidomida, CI-973, telomestatina, CHIR258, Rad 001, SAHA, Tubacin, 17-AAG, sorafenib, JM-216, podofilotoxina, epipodofilotoxina, etopósido, tenipósido, Tarceva®, Iressa®, Imatinib®, Miltefosine®, Perifosine®, aminopterina, metotrexato, metopterina, dicloro-metotrexato, 6-mercaptopurina, tioguanina, azatoprina, alopurinol, cladribina, fludarabina, pentostatina, 2-
 25 cloroadenosina, desoxicitidina, citosina arabinosa, citarabina, azacitidina, 5-azacitosina, gencitabina, 5-azacitosina-arabinosa, vincristina, vinblastina, vinorelbina, leurosina, leurosina y vindesina, paclitaxel, taxotere y docetaxel.

Para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y dolor, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos, relajantes musculares y combinaciones de estos con otros agentes, anestésicos y combinaciones de estos con otros agentes, expectorantes y combinaciones de estos con otros agentes, antidepresivos, anticonvulsivos y combinaciones de estos; antihipertensivos, opioides, cannabinoides tópicos y otros agentes tales como la capsaicina.
 35

Para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y dolor, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: dipropionato de betametasona (aumentado y no aumentado), valerato de betametasona, propionato de clobetasol, prednisolona, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol, amcinonida, dexametasona, dexosimetasona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, halocinonida, pivalato de clocortalona, dexosimetasona, flurandrenalida, salicilatos, ibuprofeno, cetoprofeno, etodolac, diclofenac, meclofenamato sódico, naproxeno, piroxicam, celecoxib, ciclobenzaprina, baclofeno, ciclobenzaprina/lidocaína, baclofeno/ciclobenzaprina, ciclobenzaprina/lidocaína/cetoprofeno, lidocaína, lidocaína/desoxi-D-glucosa, prilocaína, crema EMLA (siglas en inglés que hacen referencia a una mezcla eutéctica de anestésicos locales (2.5% de lidocaína y 2.5% de prilocaína), guaifenesina, guaifenesina/cetoprofeno/ciclobenzaprina, amitriptilina, doxepina, desipramina, imipramina, amoxapina, clomipramina, nortriptilina, protriptilina, duloxetina, mirtazepina, nioxetina, maprotilina, reboxetina, fluoxetina, fluvoxamina, carbamazepina, felbamato, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, carbamezopina, zonisamida, mexiletina, gabapentid/clonidina, gabapentina/carbamazepina, carbamazepina/ciclobenzaprina, antihipertensivos que incluyen clonidina, codeína, loperamida, tramadol, morfina, fentanilo, oxycodona, hidrocodona, levorfanol, butorfanol, mentol, aceite de gaulteria, alcanfor, aceite de eucalipto, aceite de trementina; ligandos de CB1/CB2, acetaminofeno, infliximab; inhibidores de la óxido nítrico-sintasa, particularmente inhibidores de la óxido nítrico-sintasa inducible; y otros agentes tales como la capsaicina.
 40
 45
 50
 55

Para el uso en el tratamiento de trastornos oftalmológicos y enfermedades oculares, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: bloqueadores beta, inhibidores de la anhidrasa carbónica, antagonistas adrenérgicos alfa y beta que incluyen antagonistas adrenérgicos α_1 , agonistas α_2 , agentes mióticos, análogos de prostaglandinas, corticosteroides y agentes inmunosupresores.
 60

Para el uso en el tratamiento de trastornos oftalmológicos y enfermedades oculares, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: timolol, betaxolol,

levobetaxolol, carteolol, levobunolol, propranolol, brinzolamida, dorzolamida, nipradilol, iopidina, brimonidina, pilocarpina, epinefrina, latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostone, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina e inmunoglobulinas.

5 Para el uso en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: corticosteroides, inmunosupresores, análogos de prostaglandinas y antimetabolitos.

10 Para el uso en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: dexametasona, prednisona, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, inmunoglobulinas, latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostone, infliximab, rituximab y metotrexato.

15 Para el uso en el tratamiento de trastornos metabólicos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: insulina, derivados y miméticos de la insulina, secretagogos de la insulina, sensibilizadores de la insulina, agentes de tipo biguanida, inhibidores de alfa-glucosidasas, ligandos de receptores de sulfonilurea insulíntrópicos, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B), inhibidores de GSK3 (glicógeno-sintasa cinasa 3), GLP-1 (péptido similar al glucagón 1), análogos de GLP-1, inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa IV), ligandos de RXR inhibidores de cotransportadores de glucosa dependientes de sodio, inhibidores de la glicógeno-fosforilasa A, un agente de descomposición de AGE, moduladores de PPAR y agonistas de PPARs que no sean de tipo glitazona.

20 Para el uso en el tratamiento de trastornos metabólicos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar con un agente seleccionado del grupo que comprende: insulina, metformina, Glipizida, gliburida, Amaryl, meglitinidas, nateglinida, repaglinida, PT-112, SB-517955, SB4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445, GW-0791, AGN-.sup.194.sup.204, T-1095, BAY R3401, acarbosa Exendin-4, DPP728, LAF237, vildagliptina, MK-043 1, saxagliptina, GSK23A, pioglitazona, rosiglitazona, ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-ilmetoxi]bencenosulfonil}2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico descrito en la solicitud de patente WO 031043985, como el compuesto 19 del Ejemplo 4, y GI-262570.

30

Enfermedades

35 En la presente se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este para preparar un medicamento con el fin de tratar una enfermedad en un individuo que padece dicha enfermedad que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

40 La invención también se extiende al uso de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este con el fin de preparar un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que intervenga la cinasa MEK, que incluye, sin carácter limitante: enfermedades oncológicas, hematológicas, inflamatorias, oftalmológicas, neurológicas, inmunológicas, cardiovasculares y dermatológicas, así como también enfermedades provocadas por la producción excesiva o no regulada de citocinas proinflamatorias, que incluye, por ejemplo, la producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano u otro mamífero. La invención se extiende a un uso de este tipo y al uso de los compuestos para la elaboración de un medicamento con el fin de tratar trastornos o enfermedades mediadas por citocinas de este tipo. Además, la invención se extiende a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un inhibidor de MEK para tratar cualquier enfermedad o trastorno de este tipo.

50 Las enfermedades o trastornos en los que interviene la cinasa MEK, ya sea directamente o mediante citocinas proinflamatorias, incluidas las citocinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, incluyen, sin carácter limitante: xeroftalmia, glaucoma, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades que destruyen los huesos, trastornos proliferativos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades víricas, alergias, enfermedades infecciosas, ataques cardíacos, trastornos angiogénicos, reperfusión/isquemia en un accidente cerebrovascular, hiperplasia vascular, hipoxia de un órgano, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina y afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintetasa 2 (COX-2).

60 En ciertos aspectos de la invención, la enfermedad es una afección hiperproliferativa del cuerpo humano o animal, que incluye, sin carácter limitante, cáncer, hiperplasias, restenosis, inflamación, trastornos inmunitarios, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis, dolor, migraña, afecciones o trastornos relacionados con la angiogénesis, proliferación inducida después de afecciones médicas, que incluyen, sin carácter limitante, cirugía, angioplastia u otras afecciones.

En otras realizaciones, dicha afección hiperproliferativa se selecciona del grupo constituido por cánceres hematológicos y no hematológicos. En otras realizaciones más, dicho cáncer hematológico se selecciona del grupo constituido por

mieloma múltiple, leucemias y linfomas. En otras realizaciones más, dicha leucemia se selecciona del grupo constituido por leucemias crónicas y agudas. En otras realizaciones más, dicha leucemia aguda se selecciona del grupo constituido por leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia no linfocítica aguda (LNLA). En otras realizaciones más, dicha leucemia crónica se selecciona del grupo constituido por leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia mielógena crónica (LMC).

5 En otras realizaciones, dicho linfoma se selecciona del grupo constituido por linfoma hodgkiniano y linfoma no hodgkiniano. En otras realizaciones, dicho cáncer hematológico es un mieloma múltiple. En otras realizaciones, dicho cáncer hematológico es de grado bajo, intermedio o alto. En otras realizaciones, dicho cáncer no hematológico se selecciona del grupo constituido por cáncer cerebral, cánceres de cabeza y cuello, cáncer pulmonar, cáncer de mama, cánceres del sistema reproductor, cánceres del sistema digestivo, cáncer pancreático y cánceres del sistema urinario.

10 En otras realizaciones, dicho cáncer del sistema digestivo es un cáncer del aparato digestivo superior o cáncer colorrectal. En otras realizaciones, dicho cáncer del sistema urinario es cáncer de vejiga o carcinoma de células renales. En otras realizaciones, dicho cáncer del sistema reproductor es cáncer de próstata.

15 Otros tipos de cánceres que se pueden tratar utilizando los compuestos y métodos descritos en la presente incluyen: cánceres de la cavidad oral y faringe, cánceres del sistema respiratorio, cánceres de huesos y articulaciones, cánceres de tejido blando, cánceres de piel, cánceres del sistema genital, cánceres oculares y orbitales, cánceres del sistema nervioso, cánceres del sistema linfático y cánceres del sistema endocrino. En ciertas realizaciones, estos cánceres se pueden seleccionar del grupo constituido por cáncer de la lengua, boca, faringe u otra cavidad oral; cáncer esofágico, cáncer de estómago o cáncer del intestino delgado; cáncer de colon o cáncer rectal, anal o anorrectal; cáncer de

20 hígado, conducto biliar intrahepático, vesícula, páncreas u otros órganos biliares o digestivos; cáncer de laringe, bronquial y otros cánceres de los órganos respiratorios; cáncer de corazón, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, otro cáncer de piel no epitelial; cáncer cervical o uterino; cáncer del cuerpo uterino; cáncer de ovario, vulva, vaginal u otro cáncer genital femenino; cáncer de próstata, testicular, de pene u otro cáncer genital masculino; cáncer de la vejiga urinaria; cáncer de riñón; cáncer renal, pélvico o uretral u otro cáncer de los

25 órganos genitourinarios; cáncer de tiroides u otro cáncer endocrino; leucemia linfocítica crónica; y linfoma cutáneo de linfocitos T, tanto granulocítico como monocítico.

Otros tipos más de cánceres que se pueden tratar utilizando los compuestos descritos en la presente incluyen: adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de células basales,

30 blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrionario, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer gástrico, cánceres del aparato genitourinario, glioblastoma multiforme, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiomas, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, carcinoma tiroide medular, meduloblastoma, mesotelioma meningioma, mielomas, mixosarcoma neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario epitelial,

35 carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, tumores de paratiroides, feocromocitoma, pinealoma, plasmocitomas, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cánceres de piel, melanoma, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal y tumor de Wilm.

40 También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) con el fin de preparar un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un derivado, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, combinado con un agente antitumoral. En algunas realizaciones, el agente antitumoral se selecciona

45 del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de ciclos celulares, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

50 La enfermedad que se ha de tratar utilizando los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser un trastorno hematológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno hematológico se selecciona del grupo constituido por anemia de células falciformes, trastornos mielodisplásicos (MDS) y trastornos mieloproliferativos. En otras realizaciones, dicho trastorno mieloproliferativo se selecciona del grupo constituido por policitemia vera, mielofibrosis y trombocitemia esencial.

55 Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente pueden ser útiles como agentes antiinflamatorios con el beneficio adicional de que presentan unos efectos secundarios significativamente menos dañinos. Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente son útiles para tratar la artritis, que incluye, sin carácter limitante, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico,

60 artritis juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica y artritis piogénica. Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente también son útiles para tratar la osteoporosis y otros trastornos óseos relacionados. Estos compuestos y composiciones que se describen en la presente también se pueden utilizar para tratar afecciones gastrointestinales tales como esofagitis por reflujo, diarrea, enfermedad inflamatoria

5 intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa. Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente también se pueden utilizar en el tratamiento de una inflamación pulmonar tal como la asociada con infecciones víricas y fibrosis quística. Además, los compuestos y las composiciones que se describen en la presente también son útiles en pacientes con trasplantes de órganos, ya sean solos o combinados con inmunomoduladores convencionales. Además, los compuestos y las composiciones que se describen en la presente son útiles en el tratamiento de prurito y vitíligo. En particular, los compuestos y las composiciones que se describen en la presente son útiles en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria particular, la artritis reumatoide.

10 Otras enfermedades inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, sin carácter limitante: asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria o pancreatitis aguda o crónica. Además, se pueden prevenir o tratar enfermedades del sistema respiratorio, que incluyen, sin carácter limitante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar. Además, los inhibidores de la cinasa MEK que se describen en la presente también se asocian con la producción de la prostaglandina endoperoxidasa sintetasa 2 (COX-2). Los mediadores proinflamatorios de la vía de la ciclooxigenasa derivados del ácido araquidónico, tales como las prostaglandinas, son producidos por la enzima
15 inducible COX-2. La regulación de COX-2 regularía estos mediadores proinflamatorios, los cuales afectan a una gran variedad de células y son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una gran variedad de estados patológicos y afecciones. En particular, estos mediadores inflamatorios se han visto implicados en el dolor, por ejemplo, en la sensibilización de receptores del dolor, y el edema. Por consiguiente, otras afecciones mediadas por la cinasa MEK que se pueden prevenir o tratar incluyen un edema, analgesia, fiebre y dolor tal como dolor neuromuscular, cefalea, dolor
20 dental, dolor relacionado con la artritis y dolor provocado por el cáncer.

Además, la enfermedad que se ha de tratar con los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser un trastorno oftalmológico. Se pueden tratar o prevenir enfermedades oftalmológicas y otras enfermedades en las cuales la angiogénesis desempeña una función en la patogénesis e incluyen, sin carácter limitante, xeroftalmia
25 (incluido el síndrome de Sjogren), degeneración macular, glaucoma de ángulo amplio y cerrado, degeneración del ganglio retinal, isquemia ocular, retinitis, retinopatías, uveítis, fotofobia ocular, e inflamación y dolor asociados con una lesión aguda del tejido ocular. Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente se pueden utilizar para tratar una retinopatía glaucomatosa y/o retinopatía diabética. Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente también se pueden utilizar para tratar la inflamación o el dolor tras una operación quirúrgica, como tras una cirugía oftálmica tal como cirugía de cataratas y cirugía refractiva. En otras realizaciones, dicho trastorno oftalmológico se selecciona del grupo constituido por xeroftalmia, glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo
30 amplio.

Además, la enfermedad que se ha de tratar con los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser una enfermedad autoinmunitaria. Las enfermedades autoinmunitarias que se pueden prevenir o tratar incluyen, sin carácter limitante: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad periodontal, enfermedad de la articulación temporomandibular, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroides crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, hepatitis activa crónica, miastenia
40 grave, dermatitis atópica, enfermedad de injerto contra huésped y psoriasis. Las enfermedades inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, sin carácter limitante: asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria o pancreatitis aguda o crónica. En particular, los compuestos y las composiciones que se describen en la presente son útiles para tratar las enfermedades autoinmunitarias particulares artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

45 Además, la enfermedad que se ha de tratar con los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser un trastorno dermatológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno dermatológico se selecciona del grupo que incluye, sin carácter limitante, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y otro cáncer de piel no epitelial, así como también psoriasis y picores persistentes, y otras enfermedades relacionadas con la piel y la estructura de la piel se pueden tratar o prevenir con los inhibidores de la cinasa MEK de esta invención.

50 Las enfermedades metabólicas que se pueden tratar o prevenir incluyen, sin carácter limitante, un síndrome metabólico, resistencia a la insulina, y diabetes de Tipo 1 y Tipo 2. Además, las composiciones descritas en la presente se pueden utilizar para tratar la resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos, tales como la aterosclerosis, que se asocian normalmente con una señalización inflamatoria exagerada.

55 Los compuestos y las composiciones que se describen en la presente también son útiles para tratar daños tisulares en enfermedades tales como enfermedades vasculares, cefaleas de tipo migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad hodgkiniiana, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes de tipo I, enfermedad de la unión neuromuscular, incluida la miastenia grave, enfermedad de la materia blanca, incluida la esclerosis múltiple, sarcoidosis,
60 nefritis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, periodontitis, hipersensibilidad, hinchazón producida tras una lesión, isquemias, que incluyen isquemia del miocardio, isquemia cardiovascular, isquemia secundaria respecto a un paro cardíaco, y similares. Los compuestos y las composiciones que se describen en la

presente también se pueden utilizar para tratar rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de choque por endotoxinas y aterosclerosis.

5 Además, la enfermedad que se ha de tratar con los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser una afección cardiovascular. En ciertas realizaciones, dicha afección cardiovascular se selecciona del grupo constituido por aterosclerosis, hipertrofia cardiaca, cardiomiopatías idiopáticas, paro cardíaco, afecciones o trastornos relacionados con la angiogénesis, y la proliferación inducida tras afecciones médicas, que incluyen, sin carácter limitante, la restenosis resultante de una operación quirúrgica y la angioplastia.

10 Además, la enfermedad que se ha de tratar con los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser un trastorno neurológico. En ciertas realizaciones, dicho trastorno neurológico se selecciona del grupo constituido por la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia debida al Alzheimer y daños del sistema nervioso central resultantes de un accidente cerebrovascular, isquemia y traumatismo. En otras realizaciones, dicho trastorno neurológico se selecciona del grupo constituido por epilepsia, dolor neuropático, depresión y trastornos bipolares.

15 Además, la enfermedad que se ha de tratar con los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser un cáncer tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, cerebral, pulmonar, de células escamosas, de piel, ocular, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad oral y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, pancreático, de vejiga, mama, cervical, de cabeza, cuello, renal, de riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, de esófago, testicular, ginecológico, de tiroides, del SNC, SPN, relacionado con el SIDA (p. ej., linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, los compuestos y las composiciones son para el uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como una hiperplasia benigna de la piel (p. ej., psoriasis), restenosis o próstata (p. ej., hipertrofia prostática benigna (HPB)).

20 Además, la enfermedad que se ha de tratar con los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser pancreatitis, una enfermedad renal (incluida la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes), dolor, una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, una enfermedad inflamatoria crónica tal como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmonar, pancreático, de próstata, colon y epidermoide en un mamífero.

25 Además, la enfermedad que se ha de tratar con los compuestos y las composiciones que se describen en la presente puede ser la prevención del implante de blastocitos en un mamífero.

30 Los pacientes que se pueden tratar con los compuestos descritos en la presente o un derivado, hidrato, solvato, profármaco, éster o sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos, incluyen, por ejemplo, pacientes a los cuales se les ha diagnosticado psoriasis; restenosis; aterosclerosis; HPB; cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en el tejido ductal de una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloidales, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluidos los tumores de ovario epiteliales tales como un adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario hacia la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer cervical tal como un adenocarcinoma en el epitelio cervical, que incluye carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata tal como un cáncer de próstata seleccionado entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado a los huesos; cáncer pancreático tal como un carcinoma epitelioide en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga tal como un carcinoma de células transitorias en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transitorias), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres de células pequeñas; leucemia tal como una leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia y trastornos mieloproliferativos; cáncer de huesos; cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de células grandes, y cáncer de pulmón microcítico; cáncer de piel tal como un carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que en ocasiones se desarrolla en un carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (del ojo); cáncer de hígado primario (cáncer que empieza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como el papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA tal como linfoma de linfocitos B grandes difusos, linfoma inmunoblástico de linfocitos B y linfoma de células no escindidas pequeñas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus que incluyen el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y carcinoma hepatocelular; leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos y virus linfotrópico humano de tipo 1 (VLTH-1); virus del papiloma humano (VPH) y cáncer cervical; cánceres del sistema nervioso central (SNC) tales como un tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (SNP) tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la

vaina del nervio periférico (TMVNP), incluidos los neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor mülleriano mixto maligno; cáncer orofaríngeo y de la cavidad oral tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer de la laringe, cáncer nasofaríngeo y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores estromales gástricos y tumores carcinoides; cáncer testicular tal como tumores de células germinales (TCG), que incluyen seminomas y no seminomas, y tumores estromales gonadales, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tal como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad hodgkiniana, tumores carcinoides o linfomas carcinoides no hodgkinianos; cáncer rectal; y cáncer de colon.

Kits

Los compuestos, composiciones y métodos que se describen en la presente proporcionan kits para su uso en el tratamiento de trastornos, tales como los que se describen en la presente. Estos kits comprenden un compuesto, compuestos o composiciones que se describen en la presente en un envase y, opcionalmente, instrucciones que describen el uso del kit de acuerdo con diferentes métodos y estrategias tales como referencias de la bibliografía científica, materiales del prospecto del paquete, resultados de ensayos clínicos y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición y/o que describen la dosis, administración, efectos secundarios, interacciones del fármaco u otra información útil para el profesional sanitario. Tal información se puede basar en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios que utilizan animales de experimentación y que implican estudios y modelos *in vivo* basados en ensayos clínicos con seres humanos. Los kits que se describen en la presente pueden ser proporcionados, comercializados y/o anunciados para los profesionales sanitarios, que incluyen médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios de formularios y similares. En algunas realizaciones, los kits también pueden ser comercializados directamente para el consumidor.

Los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar para el diagnóstico y como reactivos de investigación. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente, tanto solos como combinados con otros compuestos, se pueden utilizar como herramientas en análisis diferenciales y/o combinatorios para elucidar patrones de expresión de genes expresados en células y tejidos. A modo de ejemplo no limitante, los patrones de expresión en células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con células o tejidos de control no tratados con los compuestos y los patrones producidos se analizan para determinar diferentes niveles de expresión génica, ya que estos pertenecen, por ejemplo, a la asociación con una enfermedad, vía de señalización, localización celular, nivel de expresión, tamaño, estructura o función de los genes examinados. Estos análisis se pueden llevar a cabo en células estimuladas o no estimuladas y en presencia o ausencia de otros compuestos que afecten a los patrones de expresión.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos y las formulaciones de la presente invención también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, que incluyen mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

En general, los compuestos utilizados en esta invención se pueden preparar mediante técnicas estándar conocidas en la materia, mediante procesos conocidos análogos a estas y/o mediante los procesos descritos en la presente, utilizando materiales de partida que o bien se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden producir de acuerdo con métodos químicos convencionales y rutinarios. Los siguientes métodos preparativos se presentan para facilitar al lector la síntesis de los compuestos de la presente invención.

Ejemplos experimentales

Métodos experimentales generales

Los líquidos y soluciones sensibles al aire y la humedad se transfirieron con una jeringa o cánula y se introdujeron en los recipientes de reacción a través de un septum de goma. Los reactivos y disolventes de grado comercial se utilizaron sin purificación adicional. La expresión "concentración a presión reducida" o "al vacío" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se indican en grados Celsius (°C) sin corregir.

Cuando se llevó a cabo la desgasificación de una solución, esto se consiguió burbujeando nitrógeno gaseoso a través de la solución.

La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice empaquetado sobre vidrio prerrecubierto 60 A F-254 250 pm de EM Science. La cromatografía en columna (cromatografía flash) se llevó a cabo en un sistema Combiflash utilizando cartuchos preempaquetados de gel de sílice 60 A de 32-63 micras. La purificación utilizando cromatografía HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo utilizando un sistema Gilson 215, con una columna YMC Pro-C18 AS-342 (150 x 20 mm de D.I.). Normalmente, la fase móvil utilizada fue una mezcla de H₂O (A) y MeCN (B). El agua se puede mezclar con un 0.1% de TFA. A continuación se describe un gradiente típico:

Método de HPLC (método H): columna Phenomenex C18 (150 X 30 mm) de 5 μ , desde un 5% de acetonitrilo hasta un 90% de acetonitrilo en 20 min, flujo de 20 mL/min.

5 Método de LC-MS/MS: columna Zorbax C18 (15 cm X 2.1 mm), disolvente A: acetonitrilo con un 0.1% de ácido fórmico, disolvente B : agua con un 0.1% de ácido fórmico, gradiente: desde un 5% de A hasta un 85% de A en 15 min.

10 La espectroscopía de RMN monodimensional rutinaria se llevó a cabo en espectrómetros de 400 o 500 MHz Varian Mercury-plus. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos de Cambridge Isotope Labs y se transfirieron a tubos de RMN Wilmad de 5 mm de DI. Los espectros se registraron a 293 °K. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se indicaron respecto a las señales adecuadas de disolvente residual, tales como 2.49 ppm para DMSO- d_6 , 1.93 ppm para CD₃CN, 3.30 ppm para CD₃OD, 5.32 ppm para CD₂Cl₂ y 7.26 ppm para CDCl₃ para los espectros de ¹H, y 39.5 ppm para DMSO- d_6 , 1.3 ppm para CD₃CN, 49.0 ppm para CD₃OD, 53.8 ppm para CD₂Cl₂ y 77.0 ppm para CDCl₃ para los espectros de ¹³C.

15 Los métodos generales de preparación se ilustran en los esquemas de reacción y mediante los ejemplos preparativos específicos que les acompañan.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

20 Cuando se utilizan las siguientes abreviaturas en la presente, estas tienen el siguiente significado:

	AcOH	ácido acético
	anh	anhidro
	Bu	butilo
25	n-BuOH	<i>n</i> -butanol
	t-BuOH	<i>tert</i> -butanol
	t-BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	CBS	catalizador de Corey-Bakshi-Shibata
	CD ₃ OD	metanol- d_4
30	CI-MS	espectrometría de masas con ionización química
	conc	concentrado
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
35	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ee	exceso enantiomérico
40	EI-MS	espectrometría de masas con impacto electrónico
	ES-MS	espectrometría de masas con electronebulización
	Et ₃ N	trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	éter etílico
45	GC-MS	espectrometría de masas-cromatografía de gases
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	IL-1 (2,3,4,n)	proteína interleucina-1 (2,3,4,n)
	LC-MS	espectrometría de masas-cromatografía líquida
50	LG	grupo saliente
	LHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio
	Me	metilo
	MeOH	metanol
55	mg	miligramo
	min	minuto(s)
	mL	mililitro
	mmol	milimol
	RMN	resonancia magnética nuclear
	NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
60	ppm	parte por millón
	R_f	factor de retención
	t_R	tiempo de retención
	TA	temperatura ambiente

THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografía de capa fina
UV	ultravioleta

5

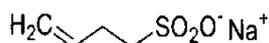
Los siguientes ejemplos específicos se presentan para ilustrar la invención que se describe en la presente, pero no se debe interpretar que limiten el alcance de la invención de ningún modo.

EJEMPLOS EXPERIMENTALES

10

Intermedio 1

Preparación de la sal sódica del ácido but-3-eno-1-sulfónico



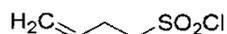
15

Una solución de 4-bromo-1-buteno (1.0 g, 7.4 mmol) y sulfito de sodio (1.12 g, 8.88 mmol) en agua (7 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico y la fase acuosa se concentró para obtener el ácido but-3-eno-1-sulfónico (2.13 g). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, D_2O , SAL SÓDICA): δ 2.30-2.36 (2H, m), 2.82-2.85 (2H, m), 4.91 (1H, dd, $J=10, 1.2$), 5.00 (1H, dd, $J=17.2, 1.6$), 5.72-5.79 (1H, m).

20

Intermedio 2

Preparación del cloruro de sulfonilo de la sal sódica del ácido but-3-eno-1-sulfónico



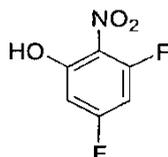
25

Se añadió but-3-eno-1-sulfonato de sodio (Intermedio 1, 7.0 g) a cloruro de oxalilo frío (70 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se añadió DMF (1 mL) gota a gota durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción, la cual se agitó a TA durante 3 h. Se eliminó el exceso de cloruro de oxalilo a presión reducida y el residuo se disolvió en éter dietílico. La fase de éter se separó y se concentró para obtener el cloruro de but-3-eno-1-sulfonilo (4.5 g). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.76-2.82 (2H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 5.19-5.24 (2H, m), 5.78-5.83 (1H, m).

30

Intermedio 3

Preparación de 3,5-difluoro-2-nitrofenol



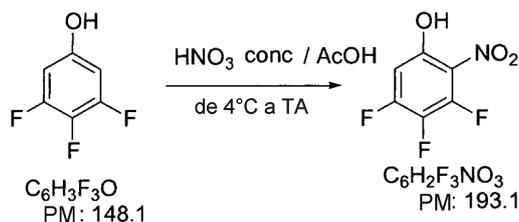
35

A una solución enfriada con hielo de 3,5-difluorofenol (2.0 g, 13.5 mmol) en ácido acético glacial (12 mL), se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado (2.0 mL, al 70%). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua un par de veces, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener una mezcla de 3,5-difluoro-2-nitrofenol y 3,5-difluoro-4-nitrofenol (3.5 g), que se utilizó sin purificación adicional.

45

Intermedio 4

Preparación de 3,4,5-trifluoro-1-nitrofenol



50

Se disolvió 3,4,5-trifluorofenol (14.81 g, 0.1 mol) en ácido acético glacial (50 mL) y se enfrió hasta 4 °C a la vez que se añadía ácido nítrico concentrado (5 mL, al 70%) gota a gota durante 15 min; en este tiempo el color de la mezcla se volvió amarillo. Tras completar la adición de HNO₃, se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min más. El análisis de TLC de una alícuota extraída en acetato de etilo indica que se formó una nueva mancha apolar y el consumo completo del material de partida. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se transfirió a un embudo de separación y se lavó abundantemente con agua (3 x 100 mL). La fase orgánica se lavó finalmente con salmuera, se secó con MgSO₄ anh y se evaporó a presión reducida para obtener el producto crudo como un aceite amarillento (17.3 g, 90%). Este material crudo se utilizó directamente en la reacción posterior descrita en el Intermedio 6. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.84 (m, 1H, ArH), 10.28 (s a, 1H, OH).

Intermedio 5

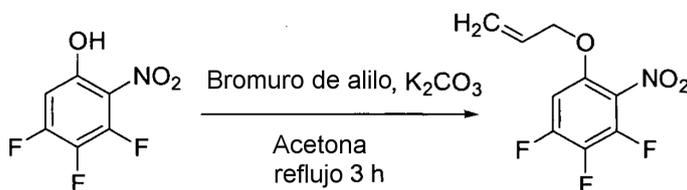
Síntesis del éter alílico del 3,5-difluoro-2-nitrofenol



Una solución de 3,5-difluoro-2-nitrofenol y 3,5-difluoro-4-nitrofenol (3.54 g, 20 mmol), bromuro de alilo (2.9 g, 24 mmol) y carbonato de potasio (8.3 g, 60 mmol) en acetona (50 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 25 °C. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida a 25 °C. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-1% de acetato de etilo-hexano) para obtener 1-(aliloxi)-3,5-difluoro-2-nitrobenzoceno (934 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4.72 (2H, d), 5.32 (1H, d, J=10.8), 5.42 (1H, d, J=17.2), 5.98-6.02 (1H, m), 6.85 (1H, dt), 6.96 (1H, d).

Intermedio 6

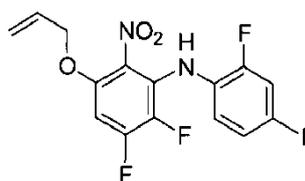
Preparación del éter alil 3,4,5-trifluoro-2-nitrofenílico



A una solución de 3,4,5-trifluoro-2-nitrofenol crudo (Intermedio 4, 4.8 g, 25 mmol) en acetona (25 mL), se añadieron K₂CO₃ (50 mmol) y bromuro de alilo (3.6 g, 30 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El análisis de TLC de la mezcla de reacción (25% de EtOAc:hexanos) en este punto revela que se había consumido todo el material de partida y la presencia de una mancha apolar. Se detuvo el calentamiento y se permitió que la mezcla de reacción se enfriara. Se evaporó la mayor parte de la acetona al vacío y el residuo remanente se diluyó con éter (50 mL) y se lavó sucesivamente con agua. La fase orgánica de éter se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío mediante evaporación rotatoria. El aceite crudo de color amarillo anaranjado se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde hexanos hasta un 15% de hexanos:acetato de etilo. Las fracciones homogéneas de TLC se recolectaron, combinaron y evaporaron a presión reducida para obtener el producto de tipo éter alílico (5.5 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4.65 (dt, J = 1.6, 5.2 Hz, 2H, OCH₂), 5.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.45 (d, J = 18.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.98 (m, 1H, =CH), 6.72 (m, 1H, ArH).

Intermedio 7

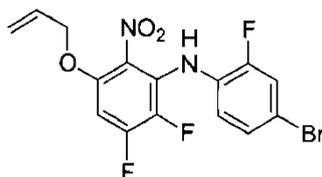
Síntesis de (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(2-fluoro-4-yodofenil)amina



5 A una solución de 2-fluoro-4-yodofenilamina (1.1 g, 4.6 mmol) en THF (50 mL), se añadió gota a gota una solución de LHMDS (6.0 mL, 6.0 mmol, 1 M en THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota una solución de 1-aliloxi-3,4,5-trifluoro-2-nitrobenceno (1.2 g, 5.1 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h más, se permitió que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante ^1H RMN. Después de que esta se completara, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se lavó disgregándolo con hexano para obtener (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(2-fluoro-4-yodofenil)amina como un sólido amarillo (900 mg). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.62 (2H, d, $J=4.8$), 5.33-5.36 (1H, d, $J=10$), 5.48 (1H, d, $J=17.2$), 5.98-6.02 (1H, m), 6.22 (1H, dd, $J=2.4, 9.6$), 6.36 (1H, dd, $J=2, 10.4$), 7.04-7.08 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.79 (1H, s).

15 Intermedio 8

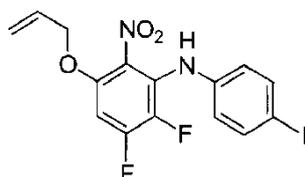
Síntesis de (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(4-bromo-2-fluorofenil)amina



20 A una solución de 4-bromo-2-fluorofenilamina (0.815 g, 4.3 mmol) en THF (50 mL), se añadió gota a gota una solución de LHMDS (5.6 mL, 5.6 mmol, 1 M in THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota una solución de 1-aliloxi-3,4,5-trifluoro-2-nitrobenceno (1.1 g, 4.7 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante ^1H RMN. Después de que esta se completara, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo obtenido se lavó disgregándolo con hexano para obtener (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(4-bromo-2-fluorofenil)amina como un sólido amarillo (724 mg). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.55 (2H, d, $J=5.6$), 5.32-5.36 (2H, m), 5.42 (1H, d), 6.02-6.08 (1H, m), 6.35 (1H, t, $J=8.8$), 6.60-6.65 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.4$), 7.23 (1H, dd, $J=2.0, 10.4$).

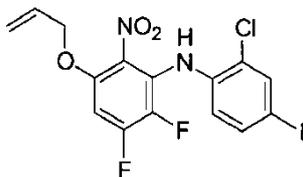
30 Intermedio 9

Síntesis de (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)-(4-yodofenil)amina

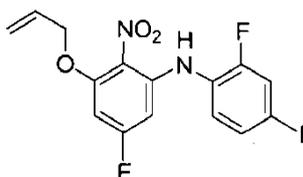


35 A una solución de 4-yodofenilamina (0.940 g, 4.3 mmol) en THF (50 mL), se añadió gota a gota una solución de LHMDS (5.6 mL, 5.6 mmol, 1 M in THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota una solución de 1-aliloxi-3,4,5-trifluoro-2-nitrobenceno (1.1 g, 4.7 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante ^1H RMN. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo obtenido se lavó disgregándolo con hexano para obtener (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(4-yodofenil)amina como un sólido naranja (1.1 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.54 (2H, d, $J=4.8$), 5.24 (1H, s), 5.32 (1H, d, $J=10.8$), 5.42 (1H, d, $J=17.2$), 6.06-6.02 (1H, m), 6.45 (2H, d, $J=8.4$), 6.57-6.62 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.4$).

45 Intermedio 10

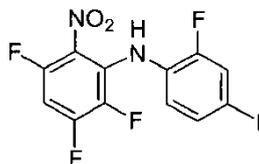
Síntesis de (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(2-cloro-4-yodofenil)amina

5 A una solución de 2-cloro-4-yodofenilamina (1.09 g, 4.3 mmol) en THF (50 mL), se añadió gota a gota una solución de LHMDS (5.6 mL, 5.6 mmol, 1 M in THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota una solución de 1-aliloxi-3,4,5-trifluoro-2-nitrobenzoceno (1.1 g, 4.7 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante ^1H RMN. Después de que esta se completara, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo obtenido se recrystalizó en hexano para obtener (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(2-cloro-4-yodofenil)amina como un sólido naranja (843 mg). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.63 (2H, d, $J=5.2$), 5.37 (1H, d, $J=10.4$), 5.46 (1H, d, $J=17.2$) 5.96-6.00 (1H, m), 6.50-6.54 (1H, m), 6.60-6.65 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=8$), 7.68 (1H, d, $J=2$).

Intermedio 11**Síntesis de N-(3-(aliloxi)-5-fluoro-2-nitrofenil)-2-fluoro-4-yodobencenamina**

20 A una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (933 mg, 3.94 mmol) en THF (50 mL), se añadió gota a gota una solución de LHMDS (5.1 mL, 5.1 mmol, 1 M in THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, se añadió gota a gota una solución del éter alil 2-nitro-3,5-difluorofenílico (934 mg, 4.3 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla de reacción, la cual se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de que esta se completara (lo cual se indicó mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo obtenido se recrystalizó en hexano para obtener N-(3-(aliloxi)-5-fluoro-2-nitrofenil)-2-fluoro-4-yodobencenamina (1.56 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.62 (2H, d, $J=4.8$), 5.33-5.36 (1H, d, $J=10$), 5.48 (1H, d, $J=17.2$), 5.98-6.02 (1H, m), 6.22 (1H, dd, $J=2.4$, 9.6), 6.36 (1H, dd, $J=2$, 10.4), 7.04-7.08 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m).

30

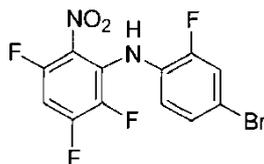
Intermedio 12**Síntesis de 2,3,5-trifluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-nitrobenzenamina**

35

40 A una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (1.0 g, 4.21 mmol) en THF (20 mL), se añadió gota a gota una solución de LHMDS (5.1 mL, 5.1 mmol, 1 M in THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de 2,3,4,6-tetrafluoronitrobenzoceno (0.823 g, 4.21 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla de reacción, la cual se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de que esta se completara (lo cual se indicó mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo crudo se lavó disgregándolo con hexano para obtener 2,3,5-trifluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-nitrobenzenamina (0.748 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.71-6.76 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.8$), 7.46 (1H, d, $J=10$), 7.69 (1H, s).

45

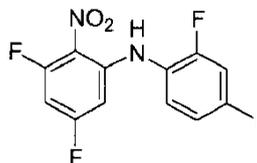
Intermedio 13**Síntesis de (4-bromo-2-fluorofenil)(2,3,5-trifluoro-6-nitrofenil)amina**



5 A una solución de 4-bromo-2-fluorofenilamina (2.0 g, 10.5 mmol) en THF (80 mL), se añadió gota a gota una solución de LHMDS (12.6 mL, 12.6 mmol, 1 M in THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de 1,2,3,5-tetrafluoro-4-nitrobenzoceno (2.05 g, 10.5 mmol) en THF (20 mL) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante ^1H RMN. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo obtenido se recristalizó en hexano para obtener (4-bromo-2-fluorofenil)(2,3,5-trifluoro-6-nitrofenil)amina como un sólido amarillo (1.6 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.73-6.75 (1H, m), 6.86-6.87 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.4$), 7.30 (1H, dd, $J=2.0$ Hz, 10.8), 7.71 (1H, s).

15 Intermedio 14

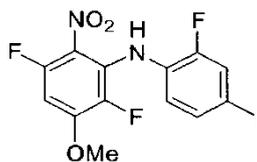
Síntesis de 2-fluoro-N-(3,5-difluoro-2-nitrofenil)-4-yodobenzenamina



20 A una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (1.0 g, 4.21 mmol) en THF (20 mL), se añadió gota a gota una solución de LHMDS (5.1 mL, 5.1 mmol, 1 M in THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de 2,4,6-trifluoronitrobenzoceno (0.747 g, 4.21 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla de reacción, la cual se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de que esta se completara (lo cual se indicó mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se lavó disgregándolo con hexano para obtener 2-fluoro-N-(3,5-difluoro-2-nitrofenil)-4-yodobenzenamina (1.1 g). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.42-6.4 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.52-7.58 (2H, m), 8.60 (1H, s).

30 Intermedio 15

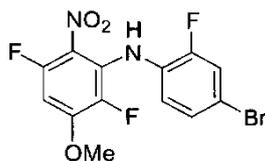
2,5-Difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxi-6-nitrobenzenamina



35 A una solución de 2,3,5-trifluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-nitrobenzenamina (Intermedio 12, 700 mg, 1.7 mmol) en THF (20 mL), se añadió una solución de NaOMe a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (la cual se preparó disolviendo Na metálico (39 mg, 1.7 mmol) en 4 mL de metanol). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxi-6-nitrobenzenamina como un sólido amarillo (597 mg). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.95 (3H, s), 6.51-6.56 (1H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=8.8$), 7.42 (1H, dd, $J=1.6, 10$), 7.7 (1H, s).

45 Intermedio 16

(4-Bromo-2-fluorofenil)(2,5-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)amina



A una solución de (4-bromo-2-fluorofenil)(2,3,5-trifluoro-6-nitrofenil)amina (Intermedio **13**, 1.5 g, 4.1 mmol) en THF (10 mL), se añadió gota a gota una solución de NaOMe [preparada disolviendo Na metálico (100 mg, 4.1 mmol) en metanol (10 mL)] a -78 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener (4-bromo-2-fluorofenil)(2,5-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)amina como un sólido amarillo (912 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.95 (3H, s), 6.50-6.55 (1H, m), 6.77 (1H, m), 7.17 (1H, d, J= 8.8), 7.25-7.28 (1H, m), 7.71 (1H, s).

Intermedio 17

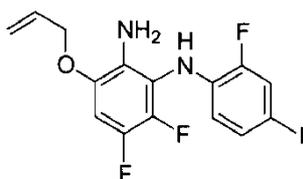
2-Fluoro-N-(3-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)-4-yodobencenamina



A una solución de 2-fluoro-N-(3,5-difluoro-2-nitrofenil)-4-yodobencenamina (Intermedio **14**, 1.05 g, 2.7 mmol) en THF (25 mL), se añadió una solución de NaOMe (preparada disolviendo Na metálico (61 mg, 2.7 mmol) en 6 mL de metanol) a -78 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la TA y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener 2-fluoro-N-(3-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)-4-yodobencenamina como un sólido amarillo (584 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.91 (3H, s), 6.23 (1H, d, J=10.4), 6.35 (1H, d, J=10.8), 7.04-7.08 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.83 (1H, s).

Intermedio 18

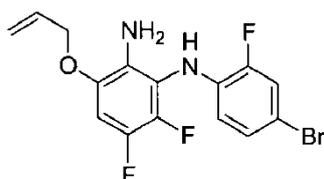
6-Aliloxi-3,4-difluoro-N2-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina



Una suspensión de (3-aliloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(2-fluoro-4-yodofenil)amina (Intermedio **7**, 0.9 g, 2 mmol) en etanol (12 mL) se agitó a 70 °C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió una solución recién preparada de Na₂S₂O₄ (1.04 g, 6 mmol) en agua (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener 6-aliloxi-3,4-difluoro-N2-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina como un sólido marrón (730 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (2H, s a), 4.54 (2H, d, J=5.2), 5.34 (1H, d, J=10.8), 5.42 (1H, d, J=17.2), 5.66 (1H, s a), 6.02-6.09 (1H, m), 6.20 (1H, d, J=8.4), 6.62-6.66 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=2, 8.4), 7.63 (1H, d, J=2).

Intermedio 19

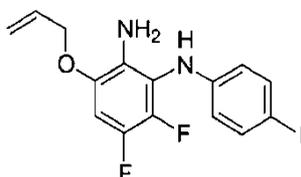
6-Aliloxi-N2-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-difluorobenceno-1,2-diamina



5 Una suspensión de (3-aliiloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(4-bromo-2-fluorofenil)amina (Intermedio **8**, 0.7 g, 1.7 mmol) en etanol (12 mL) se agitó a 70 °C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió una solución recién preparada de Na₂S₂O₄ (0.9 g, 5.2 mmol) en agua (1.9 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener 6-aliiloxi-*N*2-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,4-difluorobenceno-1,2-diamina como un sólido amarillo (630 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.55 (2H, d, *J*= 5.6), 5.32-5.36 (2H, m), 5.42 (1H, d), 6.02-6.08 (1H, m), 6.35 (1H, t, *J*= 8.8), 6.60-6.65 (1H, m), 7.06 (1H, d, *J*= 8.4), 7.23 (1H, dd, *J*= 2.0, 10.4).

Intermedio 20

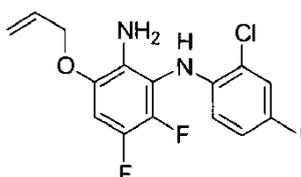
15 6-Aliiloxi-3,4-difluoro-*N*2-(4-yodofenil)benceno-1,2-diamina



20 Una suspensión de (3-aliiloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(4-yodofenil)amina (Intermedio **9**, 1.1 g, 2.5 mmol) en etanol (15 mL) se agitó a 70 °C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió una solución recién preparada de Na₂S₂O₄ (1.3 g, 7.6 mmol) en agua (3.1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener 6-aliiloxi-3,4-difluoro-*N*2-(4-yodofenil)benceno-1,2-diamina como un sólido marrón (620 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.54 (2H, d, *J*=4.8), 5.24 (1H, s), 5.32 (1H, d, *J*=10.8), 5.42 (1H, d, *J*=17.2), 6.06-6.02 (1H, m), 6.45 (2H, d, *J*=8.4), 6.57-6.62 (1H, m), 7.47 (2H, d, *J*=8.4).

Intermedio 21

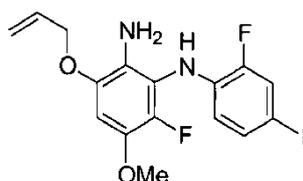
30 6-Aliiloxi-*N*2-(2-cloro-4-yodofenil)-3,4-difluorobenceno-1,2-diamina



35 Una suspensión de (3-aliiloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(2-cloro-4-yodofenil)amina (Intermedio **10**, 0.823 g, 1.8 mmol) en etanol (12 mL) se agitó a 70 °C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió una solución recién preparada de Na₂S₂O₄ (0.920 g, 5.3 mmol) en agua (2.4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener 6-aliiloxi-*N*2-(2-cloro-4-yodofenil)-3,4-difluorobenceno-1,2-diamina como un sólido blanquecino (570 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (2H, s a), 4.54 (2H, d, *J*=5.2), 5.34 (1H, d, *J*=10.8), 5.42 (1H, d, *J*=17.2), 5.66 (1H, s a), 6.02-6.09 (1H, m), 6.20 (1H, d, *J*=8.4), 6.62-6.66 (1H, m), 7.33 (1H, dd, *J*=2, 8.4), 7.63(1H, d, *J*=2).

Intermedio 22

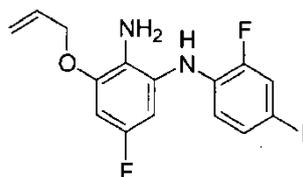
45 6-Aliiloxi-3-fluoro-*N*2-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metoxibenceno-1,2-diamina



5 A una solución de (3-allyloxi-5,6-difluoro-2-nitrofenil)(2-fluoro-4-yodofenil)amina (Intermedio 7, 1.0 g, 2.22 mmol) en THF (8 mL), se añadió gota a gota una solución de NaOMe [preparada disolviendo Na metálico (51 mg, 2.2 mmol) en metanol (5 mL)] a -78°C . Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 3-allyloxi-6-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)(2-fluoro-4-yodofenil)amina (820 mg). Una suspensión de (3-allyloxi-6-fluoro-5-metoxi-2-nitrofenil)(2-fluoro-4-yodofenil)amina (800 mg, 1.73 mmol) en etanol (10 mL) se agitó a 70°C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió gota a gota una solución recién preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (900 mg, 5.2 mmol) en agua (1.8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 6-allyloxi-3-fluoro-N2-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metoxibenceno-1,2-diamina (720 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (2H, s a), 3.83 (3H, s), 4.56 (2H, d, $J=5.6$), 5.32 (1H, d, $J=10.8$), 5.40-5.45 (2H, m), 6.04-6.09 (1H, m), 6.24 (1H, t), 6.52 (1H, d, $J=7.6$), 7.21 (1H, d, $J=8.4$), 7.36 (1H, d, $J=10.4$).

20 Intermedio 23

3-(Aliloxi)-5-fluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina



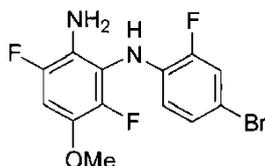
25 Una suspensión de N-(3-(allyloxi)-5-fluoro-2-nitrofenil)-2-fluoro-4-yodobencenammina (Intermedio 11, 1.56 g, 3.73 mmol) en etanol (20 mL) se agitó a 70°C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió gota a gota una solución recién preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.94 mg, 11.19 mmol) en agua (3.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se concentró para obtener 3-(allyloxi)-5-fluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina (600 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.65 (2H, s a), 4.57 (2H, d, $J=5.6$), 5.32 (1H, d), 5.40 (1H, s), 5.46 (1H, d), 6.03-6.10 (1H, m), 6.45 (1H, dd, $J=10.4, 2.8$), 6.52 (1H, dd), 6.59 (1H, t) 7.27 (1H, d, $J=9.2$), 7.38 (1H, dd, $J=10.4, 2$).

35 Intermedio 24

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



40 Una suspensión de 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxi-6-nitrobenenammina (Intermedio 15, 565 mg, 1.3 mmol) en etanol (12 mL) se agitó a 70°C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió gota a gota una solución recién preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (695 mg, 3.9 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener 3,6-difluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxibenceno-1,2-diamina (320 mg). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.60 (2H, s a), 3.82 (3H, s), 5.41 (1H, s a), 6.23-6.27 (1H, m), 6.68-6.73 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=10.8$).

Intermedio 25**N-2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-3,6-difluoro-4-metoxibenceno-1,2-diamina**

5

10

15

Una suspensión de (4-bromo-2-fluorofenil)-(2,5-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)amina (Intermedio **16**, 0.850 g, 2.2 mmol) en etanol (13 mL) se agitó a 70 °C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió una solución recién preparada de Na₂S₂O₄ (1.2 g, 6.7 mmol) en agua (2.4 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener *N*-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,6-difluoro-4-metoxibenceno-1,2-diamina como un sólido marrón (600 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.61 (2H, s a), 3.82 (3H, s), 5.40 (1H, s a), 6.37 (1H, t), 6.68-6.73 (1H, m), 7.06 (1H, d, *J*=8.4), 7.24 (1H, d, *J*=14).

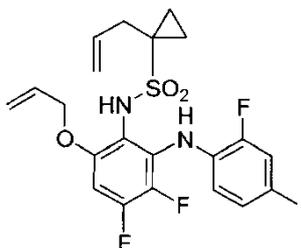
Intermedio 26**3-Fluoro-N1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxibenceno-1,2-diamina**

20

25

30

Una suspensión de 2-fluoro-*N*-(3,5-difluoro-2-nitrofenil)-4-yodobencenammina (Intermedio **17**, 550 mg, 1.35 mmol) en etanol (12 mL) se agitó a 70 °C para obtener una solución transparente. A esta solución caliente, se añadió gota a gota una solución recién preparada de Na₂S₂O₄ (707 mg, 4.0 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 3-fluoro-*N*1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxibenceno-1,2-diamina (448 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (3H, s), 6.43-6.50 (2H, m), 6.56-6.61 (1H, m), 7.26-7.27 (1H, m), 7.37 (1H, d, *J*=10.0).

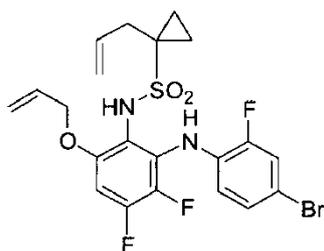
Intermedio 27

35

40

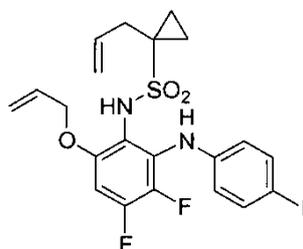
A una solución de 3-(aliloxi)-5,6-difluoro-*N*1-(2-fluoro-4-yodofenil)benzeno-1,2-diamina (Intermedio **18**, 3.0 g, 7.1 mmol) en piridina (30 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (5.1 g, 28.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, se eliminaron los componentes volátiles. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (1.4 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (2H, m), 1.24 (2H, m), 2.70 (2H, d, *J*=7.2), 4.59 (2H, d, *J*=5.6), 5.03-5.11 (2H, m), 5.39-5.48 (2H, m), 5.62-5.70 (1H, m), 6.02-6.15 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.39-6.45 (1H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.35-7.39 (2H, m).

Intermedio 28



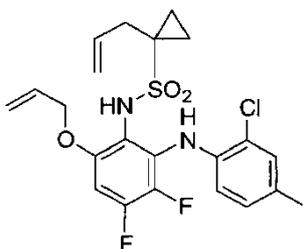
5 A una solución de 3-(aliloxi)-N1-(4-bromo-2-fluorofenil)-5,6-difluorobenceno-1,2-diamina (Intermedio **19**, 500 g, 1.3 mmol) en piridina (10 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (968 mg, 5.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener 105 mg del compuesto deseado. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (2H, m), 1.24 (2H, m), 2.71 (2H, d, J=7.2), 4.59 (2H, d, J=5.6), 5.06 (1H, d, J=18), 5.11 (1H, d, J=10), 5.41 (1H, d, J=10), 5.47 (1H, d, J=17.2), 5.66-5.68 (1H, m), 6.05-6.08 (2H, m), 6.51-6.56 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8.8), 7.21-7.28 (1H, m), 7.33 (1H, s).

Intermedio 29



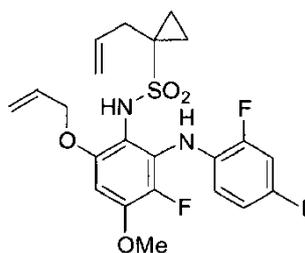
15 A una solución de 3-(aliloxi)-5,6-difluoro-N1-(4-iodofenil)benceno-1,2-diamina (Intermedio **20**, 500 g, 1.2 mmol) en piridina (10 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (898 mg, 4.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener 115 mg del compuesto deseado. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.79-0.76 (2H, m), 1.24-1.21 (2H, m), 2.69 (2H, d, J=7.2), 4.59 (2H, d, J=5.6), 5.05 (1H, d, J=17.2), 5.11 (1H, d, J=9.6), 5.41 (1H, d, J=10.8), 5.46 (1H, d, J=17.2), 5.65-5.67 (1H, m), 6.00-6.15 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.48-6.56 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.4).

Intermedio 30



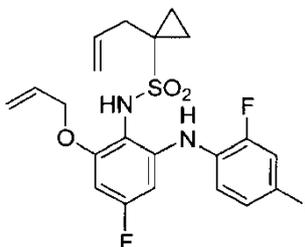
30 A una solución de 3-(aliloxi)-N1-(2-cloro-4-iodofenil)-5,6-difluorobenceno-1,2-diamina (Intermedio **21**, 500 g, 1.1 mmol) en piridina (10 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (827 mg, 4.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (90 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (2H, m), 1.23 (2H, m), 2.71 (2H, d, J=7.6), 4.60 (2H, d, J=5.6), 5.04-5.11 (2H, m), 5.41 (1H, d, J=10.4), 5.47 (1H, d, J=17.2), 5.64-5.68 (1H, m), 6.03-6.15 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.31-6.34 (1H, m), 6.56-6.60 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8.8), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=5.2).

Intermedio 31



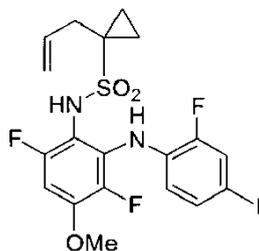
5 A una solución de 3-(aliloxi)-6-fluoro-*N*1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxibenceno-1,2-diamina (Intermedio **22**, 800 mg, 1.85 mmol) en piridina (20 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (669 mg, 3.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (400 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (2H, m), 1.22 (2H, m), 2.71 (2H, d, *J*=7.2), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, d, *J*=5.2), 5.03-5.10 (2H, m), 5.39 (1H, d, *J*=10.4), 5.46 (1H, d, *J*=17.2), 5.63-5.68 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.05-6.09 (1H, m), 6.35-6.40 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, dd, *J*= 2, 10.8).

Intermedio 32



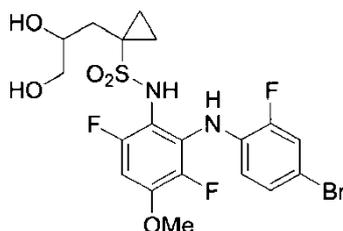
15 A una solución de 3-(aliloxi)-5-fluoro-*N*1-(2-fluoro-4-yodofenil)benceno-1,2-diamina (Intermedio **23**, 600 mg, 1.5 mmol) en piridina (20 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (1.1 g, 6.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (289 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (2H, m), 1.24 (2H, m), 2.73 (2H, d, *J*=7.6), 4.58 (2H, d), 5.03-5.11 (2H, m), 5.34-5.47 (2H, m), 5.65-5.69 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.04 (1H, m), 6.52 (1H, t, *J*=10.4), 7.32-7.36 (1H, m), 7.40-7.44 (2H, m).

Intermedio 33



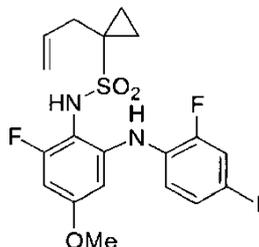
30 A una solución de 3,6-difluoro-*N*1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxibenceno-1,2-diamina (Intermedio **24**, 320 mg, 0.81 mmol) en piridina (15 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (880 mg, 4.87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (33 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82-0.89 (2H, m), 1.20-1.29 (2H, m), 2.76 (2H, d, *J*=7.2), 3.87-3.92 (3H, m), 5.15 (2H, d, *J*=11.6), 5.71-5.78 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.37-6.43 (1H, m), 6.53-6.58 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.25 (1H, d, *J*=7.2), 7.37 (1H, dd, *J*=10.8, 1.6).

Intermedio 34



5 A una solución de *N*2-(4-bromo-2-fluorofenil)-3,6-difluoro-4-metoxibenceno-1,2-diamina (Intermedio **25**, 500 mg, 1.44 mmol) en piridina (10 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (1.04 g, 5.76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (35 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.83 (2H, m), 1.20 (2H, m), 2.76 (2H, d, *J*= 6.8), 3.90 (3H, s), 5.14 (2H, d, *J*=12.8 Hz), 5.70-5.74 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.54 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.07 (1H, d, *J*=8.0), 7.21 (1H, d, *J*=10.4).

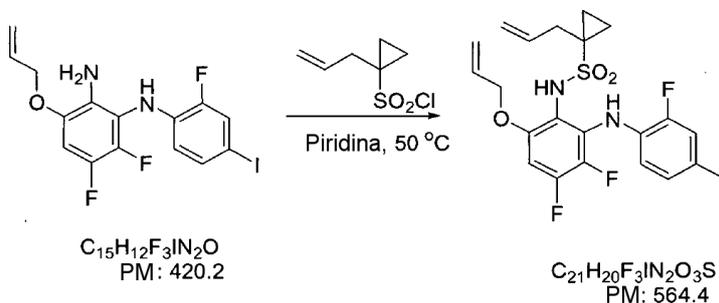
Intermedio 35



15 A una solución de 3-fluoro-*N*1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxibenceno-1,2-diamina (Intermedio **26**, 488 mg, 1.3 mmol) en piridina (20 mL), se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (1.0 g, 5.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac 0.5 N y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (60 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (2H, m), 1.23 (2H, m), 2.77 (2H, d, *J*= 7.6), 3.88 (3H, s), 5.06-5.13 (2H, m), 5.67-5.71 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.23 (1H, dd, *J*=2.4, 9.6), 6.50 (1H, dd, *J*=2.8, 10.8), 7.01 (1H, t), 7.35 (1H, d, *J*=8.8), 7.40-7.44 (2H, m).

Intermedio 36

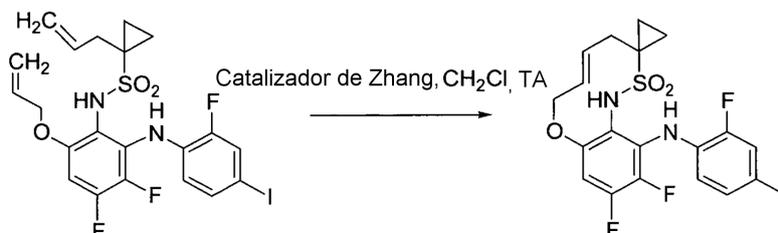
Preparación de 1-alil-*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-aliloxifenil)ciclopropano-1-sulfonamida



30 Se disuelve 3-(aliloxi)-5,6-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)benzene-1,2-diamina (Intermedio **18**, 420.2 mg, 1.0 mmol) en piridina anhidra (1.0 mL) y a esta solución se añade cloruro de 1-alilciclopropil-1-sulfonilo (250.0 mg, 1.38 mmol, recién preparado) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta en un baño de aceite en atmósfera de nitrógeno durante 48 h. El análisis de TLC de la muestra indicó que se forma una nueva mancha polar cuando se compara con el material de partida. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 0.01 M, agua y salmuera. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra a presión reducida. La cromatografía flash del material crudo en gel de sílice utilizando desde un 30 hasta un 40% de hexanos:acetato de etilo proporciona el compuesto puro (375 mg, 66%).

5 Análisis de MS: $[M+H]^+$ 565; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0.81 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, ciclopropil- CH_2), 1.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, ciclopropil- CH_2), 2.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2$), 4.62 (dt, $J = 1.2, 5.2$ Hz, 2H, OCH_2), 5.08 (dd, $J = 1.2, 16.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.13 (dt, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.44 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.51 (dt, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.69 (m, 1H, $=\text{CH}$), 6.07 (m, 1H, $=\text{CH}$), 6.12 (1H, s, NH), 6.44 (m, 1H, ArH), 6.56 (dd, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 2H, ArH).

Ejemplo 1



10

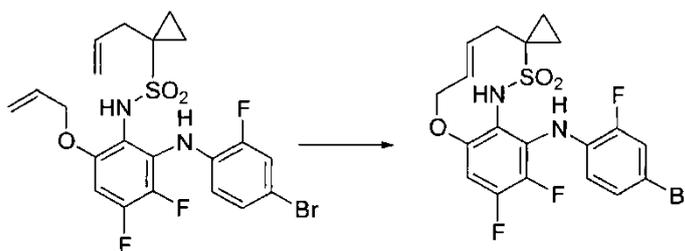
Método A. Se añadió una solución diluida de catalizador de Zhang [preparado según se describe en *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 7225-7228, compuesto 8] (1.5 mg/mL, 50 μL) en CH_2Cl_2 a una solución en CH_2Cl_2 (1.0 mL) del Intermedio **27** (6.3 mg, 0.011 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h más. A continuación, la mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice), que se desarrolló con hexanos:acetato de etilo, y la banda correspondiente a un compuesto nuevo se recolectó y se eluyó con acetona. El Ejemplo 1 puro homogéneo por TLC se aisló como un sólido (4.8 mg, 80%). Análisis de MS: $[M+H]^+$ 537; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0.74 (s a, CH_2), 1.14 (s a, CH_2), 3.14 (m, 2H, CH_2), 4.92 (s, 2H, OCH_2), 5.46 (dd, $J = 12.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 5.72 (dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}$), 6.27 (s, 1H, NH), 6.51 (m, 2H, ArH), 7.18 (s, 1H, NH), 7.29 (d, $J = 8.0$, 1H, ArH), 7.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, ArH).

20

Método B. A una solución desgasificada de bisolefina (Intermedio **27**, 930 mg, 1.64 mmol) en dicloroetano (60 mL), se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación (120 mg, 0.19 mmol, 10% mol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (225 mg).

25

Ejemplo 2



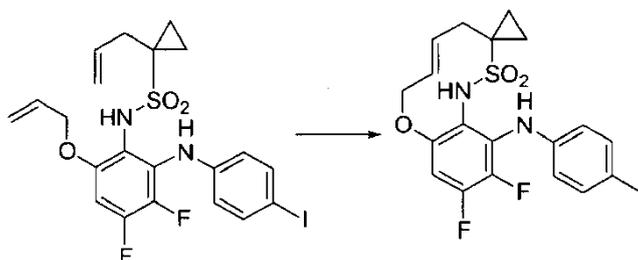
30

A una solución desgasificada de bisolefina (Intermedio **28**, 100 mg, 0.204 mmol) en dicloroetano (15 mL), se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación [(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio, CAS# 301224-40-8, 13 mg, 0.02 mmol, 10% mol]. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (30 mg). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.72 (2H, m), 1.12 (2H, m), 3.13 (2H, d), 4.89 (2H, d), 5.41-5.44 (1H, m), 5.68-5.71 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.47-6.51 (1H, m), 6.58-6.62 (1H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.21-7.26 (1H, m).

35

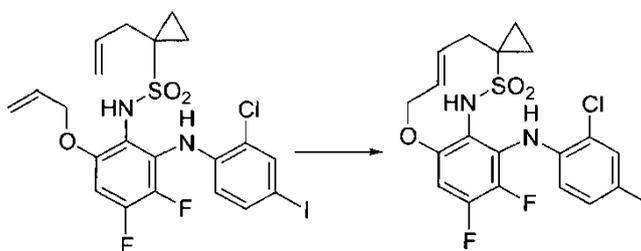
Ejemplo 3

40



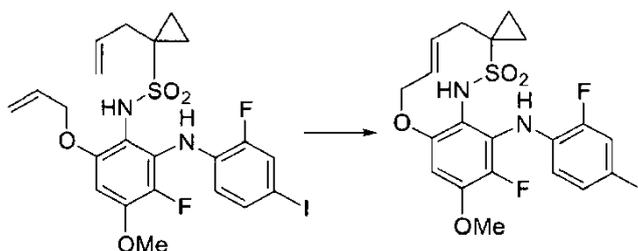
A una solución desgasificada de bisolefina (Intermedio **29**, 110 mg, 0.212 mmol) en dicloroetano (20 mL), se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación (14 mg, 0.02 mmol, 10% mol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (35 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72 (2H, m), 1.11 (2H, m), 3.13 (2H, d, J=7.2), 4.88 (2H, s), 5.41-5.46 (1H, m), 5.68-5.72 (1H, m), 6.22 (1H, s), 6.44-6.48 (1H, m), 6.59 (2H, dd, J=2.8, 8.4), 7.07 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.8).

Ejemplo 4



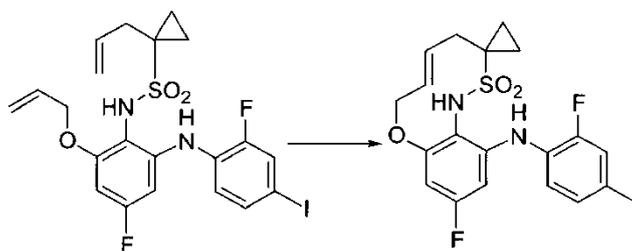
A una solución desgasificada de bisolefina (Intermedio **30**, 170 mg, 0.29 mmol) en dicloroetano (40 mL), se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación (40 mg, 0.058 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (70 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72 (2H, m), 1.13 (2H, m), 3.14 (2H, d), 4.90 (2H, s), 5.43-5.45 (1H, m), 5.68-5.71 (1H, m), 6.25 (1H, s), 6.37-6.40 (1H, m), 6.54-6.57 (1H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.64 (1H, s).

Ejemplo 5



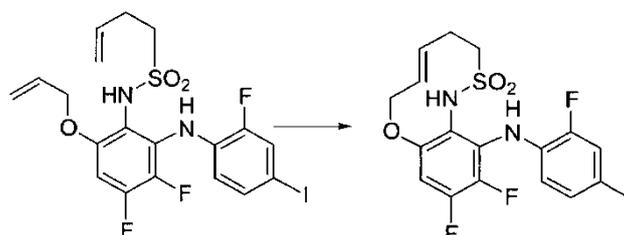
A una solución desgasificada de bisolefina (Intermedio **31**, 515 mg, 0.89 mmol) en dicloroetano (50 mL), se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación (90 mg, 0.14 mmol, 16% mol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (100 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.70 (2H, m), 1.12 (2H, m), 3.13 (2H, d, J=7.2), 3.92 (3H, s), 4.91 (2H, s), 5.42-5.45 (1H, m), 5.68-5.70 (1H, m), 6.16 (1H, s), 6.30 (1H, d, J=7.2), 6.42-6.44 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=10.8).

Ejemplo 6



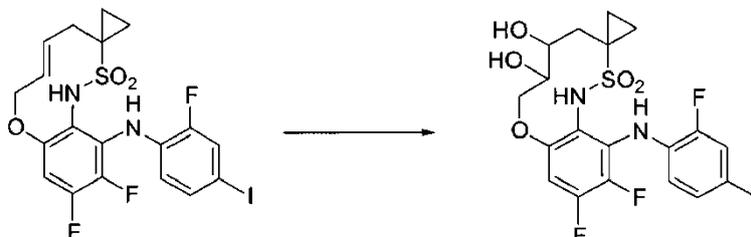
A una solución desgasificada de bisolefina (Intermedio **32**, 290 mg, 0.53 mmol) en dicloroetano (40 mL), se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación (40 mg, 0.064 mmol, 12% mol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (50 mg).

Ejemplo 7



A una solución de bisolefina (Intermedio **36**, 650 mg, 1.20 mmol) en dicloroetano (40 mL), se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación (100 mg, 0.15 mmol, 13% mol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna para obtener el compuesto deseado (60 mg).

Ejemplo 8



A una solución en THF (0.5 mL) del compuesto preparado en el Ejemplo **1** (4.8 mg, 0.009 mmol), se añade NMO (5.0 mg) y a continuación OsO₄ como una solución (5.0 µL, al 4% p en agua), con una jeringa a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante toda la noche (14 h). El material de partida se consume completamente según el análisis de TLC para formar un producto muy polar (50% de hexanos:acetato de etilo). La mezcla se diluye con acetato de etilo (5.0 mL), se lava con Na₂S₂O₃ (solución al 1%, 2.0 mL), agua y finalmente con salmuera. La fase orgánica se separa, se seca con MgSO₄ y se evapora. El compuesto crudo se purifica mediante TLC preparativa y la banda más polar arrastrada por el acetato de etilo se recolecta. La extracción de la banda de sílice recolectada con acetona proporciona el producto diólico racémico (3.8 mg, 74%). Análisis de MS: [M+H]⁺ 571; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0.68 (s a, 2H, CH₂), 0.75 (m, 1H), 1.17 (s a, 1H, CH₂), 2.07 (s, 2H, CH₂), 2.12 (s, 2H, CH₂), 3.10-2.50 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.04 (s a, 1H), 4.42 (t a, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.88 (s, 1H, ArH), 7.28 (d, 1H, ArH), 7.30 (d, J = 8.0, 1H, ArH).

Ejemplo 8a

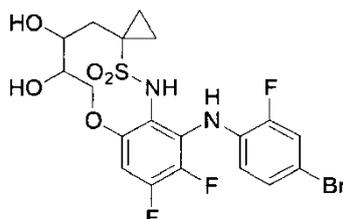
8a se obtiene a partir de la mezcla de estereoisómeros **8** mediante separación por HPLC quiral para proporcionar el estereoisómero único **8a**. Condiciones de HPLC para separar **8a** y **8b**: hexano:etanol (90:10 v/v); columna: Chiralcel OD-H (250 X 4.6 mm) 5 µm; tasa de flujo: 1.5 mL/min, temperatura: ambiente; concentración: 1.0 mg/mL, detección de UV: 220 nm. El compuesto **8a** se eluye a 15.4 min. Análisis de MS: [M+H]⁺ 571.05.

Ejemplo 8b

5 **8b** se obtiene a partir de la mezcla de estereoisómeros **8** mediante separación por HPLC quiral para proporcionar el estereoisómero único **8b**. Condiciones de HPLC para separar **8a** y **8b**: hexano:etanol (90:10 v/v); columna: Chiralcel OD-H (250 X 4.6 mm) 5 μ m; tasa de flujo: 1.5 mL/min, temperatura: ambiente; concentración: 1.0 mg/mL, detección de UV: 220 nm. El compuesto **8a** se eluye a 19.5 min. Análisis de MS: $[M+H]^+$ 571.00.

Ejemplo 9

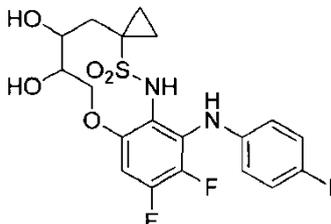
10



15

20

A una solución del producto de metátesis preparado en el Ejemplo **2** (37 mg, 0.075 mmol) en THF (2 mL), se añadieron NMO (11 mg, 0.094 mmol) y una solución de OsO₄ (0.05 mL, 0.0075 mmol, al 4% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado (4 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.5 (s a, 1H), 4.08 (s a, 1H), 3.68 (s a, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.22 (s a, 1H), 2.5 (s a, 2H), 2.3 (s a, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 0.75 (m, 2H). MS: m/z 523.2 y 525.2 (1:1) $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

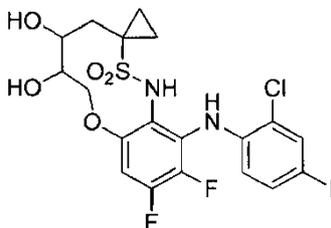
25

30

A una solución del producto de metátesis preparado en el Ejemplo **3** (35 mg, 0.068 mmol) en THF (2 mL), se añadieron NMO (11 mg, 0.089 mmol) y una solución de OsO₄ (0.05 mL, 0.0068 mmol, al 4% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado como un sólido blanquecino (13 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.5 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.58 (d, 2H), 4.42 (s a, 1H), 4.1 (s a, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.4 (m, 3H), 2.58 (s a, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.18 (d, 1H), 0.65-0.82 (m, 3H). MS: m/z 553.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

35



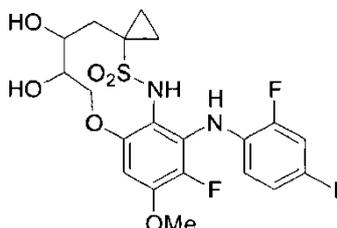
40

A una solución del producto de metátesis preparado en el Ejemplo **4** (70 mg, 0.13 mmol) en THF (4 mL), se añadieron NMO (60 mg, 0.5 mmol) y una solución de OsO₄ (0.1 mL, 0.013 mmol, al 4% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado (25 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.4 (d, 1H),

6.9 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 4.4 (t a, 2H), 4.08 (d, 1H), 4.0 (s a, 1H), 2.8 (s a, 4H), 1.8-2.07 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.9 (m, 1H), 0.78 (m, 2H).

Ejemplo 12

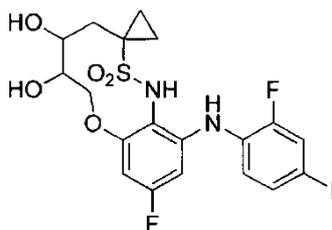
5



A una solución del producto de metátesis preparado en el Ejemplo 5 (43 mg, 0.078 mmol) en THF (4 mL), se añadieron NMO (40 mg, 0.34 mmol) y una solución de OsO₄ (0.06 mL, 0.0078 mmol, al 4% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado (15 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 4.5 (s a, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s a, 2H), 3.1 (s a, 1H), 2.75 (s a, 1H), 2.18 (d, 2H), 0.9 (s a, 2H), 0.75 (s a, 2H).

15

Ejemplo 13

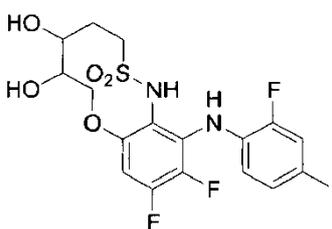


A una solución del producto de metátesis preparado en el Ejemplo 6 (50 mg, 0.1 mmol) en THF (3 mL), se añadieron NMO (50 mg, 0.4 mmol) y una solución de OsO₄ (0.06 mL, 0.01 mmol, al 4% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado (2 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.5 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.6 (s, 1H), 4.4 (s a, 1H), 4.0 (m, 2H), 1.9-2.03 (d, 2H), 0.96 (s a, 2H), 0.7 (s a, 2H). MS: m/z 553.3 [M+H]⁺.

20

25

Ejemplo 14



30

A una solución del producto de metátesis preparado en el Ejemplo 7 (60 mg, 0.1 mmol) en THF (3 mL), se añadieron NMO (60 mg, 0.5 mmol) y una solución de OsO₄ (0.07 mL, 0.01 mmol, al 4% en agua) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado (6 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.41 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.6 (s, 1H), 4.4 (s a, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.5 (s a, 1H), 2.1 (s a, 1H). MS: m/z 545.4 [M+H]⁺.

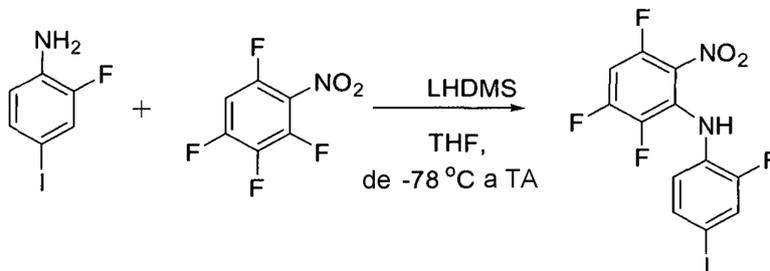
35

Ejemplo de referencia 15

40

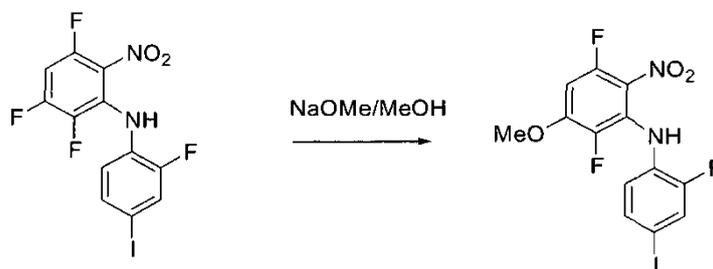
Preparación de *N*-(3,6-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-4-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida**Paso 1: Síntesis de 2-fluoro-*N*-(2,3,5-trifluoro-6-nitrofenil)-4-yodobencenamina**

5



Una solución de 4-yodo-2-fluoroanilina (3.64 g, 15.37 mmol) en THF anhidro (100 mL) se enfrió hasta -78 °C en un baño de acetona con nieve carbónica en atmósfera de nitrógeno. A esta solución, se añadió gota a gota con una jeringa una solución 1 M de LHDMS en THF (15.4 mL). Durante la adición, la solución se volvió verde y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 h más. La mezcla se enfrió y a continuación se le añadió gota a gota una solución de 1,2,3,5-tetrafluoro-4-nitrobenzono (3 g, 15.37 mmol) en THF anhidro (10.0 mL) con una jeringa. Durante la adición, el color de la mezcla cambia a lila oscuro. A continuación, se permitió que la mezcla se agitara a -78 °C durante 1 h y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche (12 h). A continuación, la mezcla se concentró al vacío para eliminar 2/3 del THF, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL) y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice, llevada a cabo cuidadosamente, utilizando un gradiente de un 1-5% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (4.4 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 6.85 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.78 (s, 1H).

20

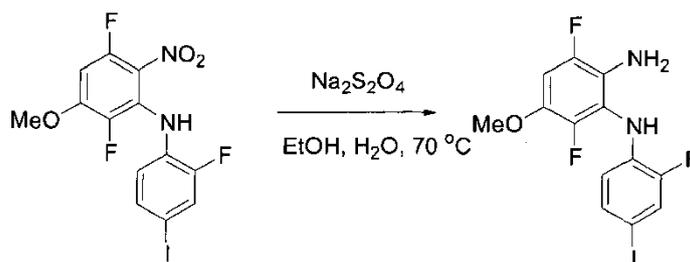
Paso 2: Síntesis de 2-fluoro-*N*-(2,5-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)-4-yodobencenamina

A una solución de 2-fluoro-*N*-(2,3,5-trifluoro-6-nitrofenil)-4-yodobencenamina (2.55 g, 6.16 mmol) en THF (40 mL), se añadió lentamente una solución de NaOMe (al 25% en MeOH, 1.4 mL, 0.62 mmol) a -78 °C. La mezcla se vuelve de un color oscuro inmediatamente. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante toda la noche. A continuación, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y a continuación se secó. Después de eliminar los componentes volátiles, el producto crudo se purificó mediante una columna flash de gel de sílice utilizando un 2-10% de acetato de etilo/hexanos como eluyente para producir el producto deseado como un polvo amarillo (1.2 g, 48%). También se recuperó el material de partida 2-fluoro-*N*-(2,3,5-trifluoro-6-nitrofenil)-4-yodobencenamina (1 g) que no había reaccionado.

30

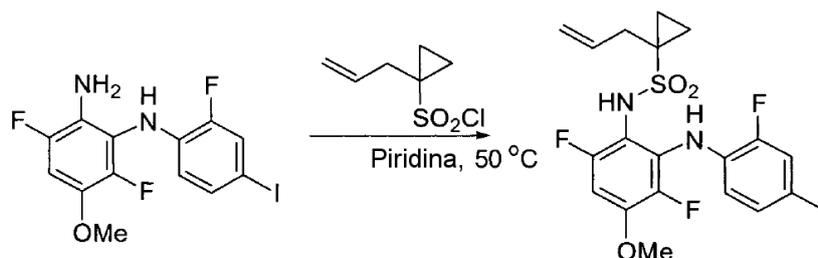
Paso 3: Síntesis de 3,6-difluoro-*N*'-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxibenceno-1,2-diamina

35



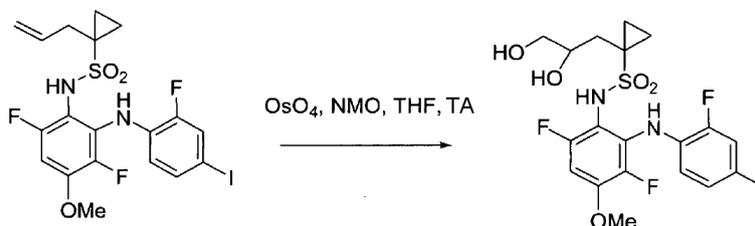
Una suspensión de 2-fluoro-*N*-(2,5-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)-4-yodobencenamina (12.5 g, 29.5 mmol) en EtOH (200 mL) se calentó a 70 °C para formar una solución clara transparente y, a esta solución caliente, se añadió gota a gota una solución recién preparada de Na₂S₂O₄ en agua (15 g, 86 mmol, en 30 mL). La mezcla se calentó adicionalmente durante 1 h a 90 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para eliminar el etanol a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un sólido blanquecino (10.2 g, 88%). El sólido se utilizó como tal en la siguiente reacción sin purificación.

10 Paso 4: Síntesis de 1-alil-*N*-(3,6-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-4-metoxifenil)ciclopropano-1-sulfonamida



15 Se disolvió 3,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metoxibenceno-1,2-diamina (10 g, 25.3 mmol) en piridina anhidra (50 mL) y, a esta solución, se añadió cloruro de sulfonilo (6.5 g, 50.6 mmol, recién purificado) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 45 °C en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. El análisis de TLC de la mezcla indica la formación de una nueva mancha polar y la desaparición del material de partida. Se evaporaron los disolventes y se obtuvo el producto deseado a partir de la mezcla cruda después de una cromatografía en gel de sílice utilizando un 10% de acetato de etilo/hexanos como eluyente. Rendimiento (6.5 g, 48%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0.81 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.11 (d, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.8 (s, 1H), 6.4 (t, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.33 (m, 1H).

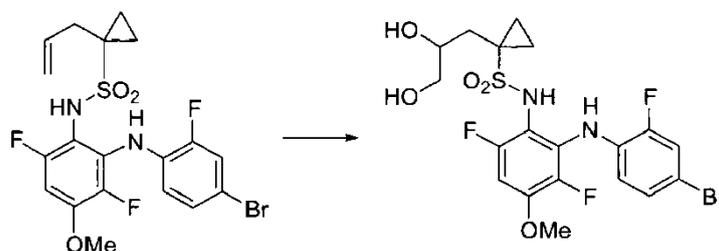
25 Paso 5: Síntesis de *N*-(3,6-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-4-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropano-1-sulfonamida



30 Método A. A una solución de 1-alil-*N*-(3,6-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-4-metoxifenil)ciclopropano-1-sulfonamida (3.4 g, 6.3 mmol) en THF (100 mL), se añadió *N*-metilmorfolina (0.85 g, 6.3 mmol) y a continuación OsO₄ como una solución (4 mL, al 4% p en agua, 0.63 mmol) con una jeringa a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche (14 h). El material de partida se consumió completamente, según indicó el análisis de TLC, y se formó un producto más polar (línea de referencia en un 50% de hexanos:acetato de etilo). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂S₂O₃ (solución al 1%), agua y finalmente con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando un 8-100% de acetato de etilo/hexanos. Rendimiento (2.5 g, 69%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0.90 (s a, 2H), 1.20-1.22 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.45-2.48 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.50-6.52 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.42 (s, 1H).

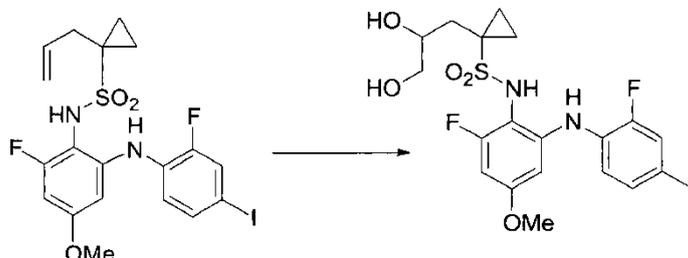
40 Método B. A una solución de olefina (Intermedio **33** mg, 0.061 mmol) en THF (2 mL), se añadieron NMO (10 mg, 0.079 mmol) y una solución de OsO₄ (0.04 mL, 0.0061 mmol, al 4% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado (19 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 4.1 (s a, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.8-0.9 (m, 4H). MS: m/z 573.1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 16



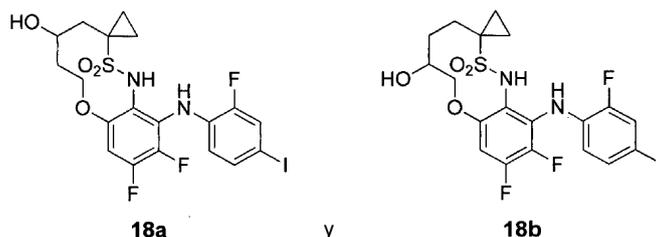
5 A una solución de olefina (35 mg, 0.065 mmol) en THF (1 mL), se añadieron NMO (10 mg, 0.08 mmol) y una solución de OsO₄ (0.04 mL, 0.0065 mmol, al 4% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 5 mg del compuesto deseado. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.2 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.1 (s a, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.08 (s a, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.62 (d, 2H), 0.79-0.95 (m, 4H). MS: m/z 525 y 527 (1:1) [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 17



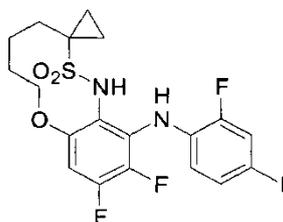
15 A una solución de olefina (60 mg, 0.11 mmol) en THF (5 mL), se añadieron NMO (18 mg, 0.15 mmol) y una solución de OsO₄ (0.07 mL, 0.011 mmol, al 4% en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado (30 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.2 (d, 1H), 4.1 (s a, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (t, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 2.5 (s a, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.8 (d, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.8 (m, 2H). MS: m/z 555.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 18



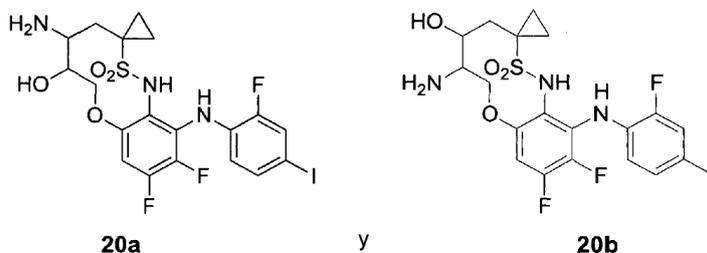
25
30 A una solución del producto de metátesis del Ejemplo 1 (100 mg, 0.19 mmol) en THF anhidro (2 mL), se añadió una solución de BH₃-DMS (0.3 mL, 0.6 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se desactivó con NaOH ac. 2 M (2 mL). Se añadió una solución de H₂O₂ al 30% (2 mL) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a TA durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener la mezcla isomérica, **18a** y **18b** (10 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.6 (t, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.8 (s a, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.8 (s a, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.5 (s a, 2H), 1.1 (m, 1H), 0.92 (m, 1H), 0.82 (m, 2H). MS: m/z 555.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 19



5 A una solución del producto de metátesis preparado en el Ejemplo 1 (30 mg, 0.056 mmol) en THF anhidro (1 mL), se añadió una solución de BH₃-DMS (0.1 mL, 0.2 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se desactivó con NaOH ac. 2 M (0.6 mL). Se añadió una solución de H₂O₂ al 30% (0.6 mL) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a TA durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado (4 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.8 (s, 2H).

Ejemplo 20



15

A una suspensión agitada de *tert*-butoxicarbonilcloroamiduro de sodio (E. Herranz, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2710-2713) 26 mg, 0.15 mmol) y nitrato de plata (27 mg, 0.16 mmol) en acetonitrilo (1 mL), se añadieron el producto de metátesis del Ejemplo 1 (53.6 mg, 0.1 mmol) y una solución de OsO₄ (0.01 mL, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El avance de la reacción se monitorizó mediante TLC. Después de que esta se completara, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el derivado Boc (10 mg), que se agitó en una solución al 30% de TFA-DCM durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se concentró para obtener 7 mg de la mezcla isomérica deseada, **20a** y **20b**. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD, TFA): δ 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.5 (d, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H), 3.46 (s a, 1H), 3.1 (s a, 1H), 1.97 (d, 2H), 0.81-0.97 (s a, 2H), 0.65 (s a, 2H). MS: m/z 570.3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 21

Evaluación de la actividad inhibitoria de MEK

30

Los compuestos se evaluaron utilizando los ensayos que se describen a continuación.

Se evaluó el Ejemplo 8 de ERK para determinar su actividad contra el cáncer mediada por MEK en varios ensayos *in vivo* estándar como se indica a continuación.

35

Se realizaron estudios *in vitro* de varias líneas de células tumorales con mutaciones prevalentes en los genes RAS/RAF para determinar la actividad antiproliferativa (ensayo funcional). Esto se comparó con la línea celular de origen natural para determinar la selectividad. El ensayo de la cinasa MEK se llevó a cabo en presencia y ausencia de ATP para definir su modo de acción inhibitorio alostérico; se estudió el efecto sobre la fosforilación de ERK para establecer su mecanismo de acción celular.

40

Tabla 2

Comparaciones de ensayos de supervivencia celular <i>in vitro</i> en varias líneas de células cancerosas con mutaciones RAF/RAS			
Líneas celulares	CI ₅₀ (nM) de RDEA 119 (referencia)	CI ₅₀ (nM) del Ejemplo 8	Mutaciones expresadas
HT29	20	21	BRAF
Colo205	20	17	BRAF
HepG2	17	15	N-Ras
HCT116	461	544	K-Ras
Caki	> 1000	> 1000	Origen natural
Los valores de CI ₅₀ presentados son la media de dos experimentos			

- 5 Los compuestos de la invención se evaluaron en la línea celular de proliferación HT29 y se observó que presentaban actividad. Los resultados para estos compuestos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3.

Ejemplo N.º	CI ₅₀ de HT29
	a: inferior a 100 nM
	b: entre 100 y 500 nM
	c: superior a 500 nM
1	b
8	a
8a	a
8b	b
9	c
10	b
11	b
13	a
* 15	b
* 16	c
* 17	a
18a + 18b	a
19	c
20a + 20b	a
* Ejemplo de referencia	

10

Ensayo inhibitorio de la enzima MEK

15

Materiales y preparación de los reactivos: GST-MEK1 humana de longitud completa recombinante purificada se adquirió en Cell Signaling Technology, Inc (Beverly, MA, EE. UU.). El péptido Erk1/Erk2 utilizado como sustrato para la cinasa MAP se adquirió en Enzo Life Sciences (Plymouth Meeting, PA, EE. UU.).

Determinación de la actividad enzimática: los compuestos se diluyeron con un factor de 3 en sulfóxido de dimetilo (DMSO) con una concentración comprendida entre 1 mM y 1.37 μ M. Un ensayo típico de 20 microlitros contenía 80 ng de MEK1, 4 μ g de péptido Erk1/Erk2, ATP 100 μ M o 1mM, compuesto de prueba con una concentración de 1 μ M a 1.37

5 nM en 1X tampón de ensayo que contenía MOPS 5 mM, pH 7.2, β -glicerofosfato 2.5 mM, EGTA 1 mM, EDTA 0.4 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 0.05 mM. La reacción enzimática se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Al finalizar la reacción de la cinasa, se añadieron 20 μ L del reactivo ADP-Glo (Promega, Madison, WI, EE. UU.) y se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron 40 μ L de reactivo de detección de la cinasa (Promega) y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se realizó la lectura de la quimioluminiscencia y se calcularon los valores de CI₅₀ utilizando el software SoftMax.

Resultados de la actividad de la enzima MEK para el compuesto del Ejemplo 8: CI₅₀ = 21 nM

10 Cribado del cáncer *in vitro*

15 Se obtuvieron células Colo205, Caki-1, HepG2, HCT116 y HT29 a partir de la Colección Americana de Cultivos Tipo. Las células Colo205, Caki-1, HepG2 se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina (Invitrogen) y un 10% de suero bovino fetal (Hyclone) a 37 °C en una incubadora humidificada con un 5% de CO₂. Las células HCT116 y HT29 se cultivaron en medio DMEM suplementado con L-glutamina (Invitrogen) y un 10% de suero bovino fetal (Hyclone) a 37 °C en una incubadora humidificada con un 5% de CO₂.

20 El ensayo de proliferación se llevó a cabo sembrando 2000 células/pocillo en 100 μ L de medio DMEM/10% de FBS o RPMI/10% en una placa de 96 pocillos e incubándolas durante toda la noche a 37 °C en una incubadora humidificada con un 5% de CO₂. El medio se reemplazó con 100 μ L frescos de medio fresco RPMI/10% de FBS o medio fresco DMEM/10% de FBS que contenía varias concentraciones de los compuestos. Los compuestos se añadieron con diluciones de factor 3, estando las concentraciones comprendidas entre 3.3 μ M y 4.5 nM. Después de 72 horas de incubación con los compuestos a 37 °C en una incubadora humidificada con un 5% de CO₂, se midió la viabilidad celular en un luminómetro después de añadir 100 μ L/pocillo del reactivo CellTiterGlo (Promega). Los valores de CI₅₀ se calcularon utilizando el software SoftMax.

25 Resultados de proliferación para el Compuesto del Ejemplo 8: HT29: 21 nM, Colo205: 17 nM, HepG2: 15 nM, HCT116: 544 nM, Caki-1: > 1000 nM.

30 Los datos anteriores indican la utilidad de los compuestos a la hora de tratar enfermedades moduladas por MEK en general y, en particular, la utilidad como un agente antitumoral.

EQUIVALENTES

35 Aunque en la presente se han descrito detalladamente realizaciones particulares, esto se ha realizado a modo de ejemplo únicamente con fines ilustrativos y no se pretende que esto sea limitante respecto a la forma exacta de la invención descrita o al alcance de las reivindicaciones adjuntas que se indican a continuación. En particular, los inventores contemplan que se pueden realizar varias sustituciones, alteraciones y modificaciones en la invención sin alejarse del alcance de la invención según se define en las reivindicaciones. Se cree que varias alteraciones y modificaciones de la invención son una cuestión rutinaria para un experto en la técnica con conocimiento de las realizaciones descritas en la presente. Se considera que otros aspectos, ventajas y modificaciones se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

45

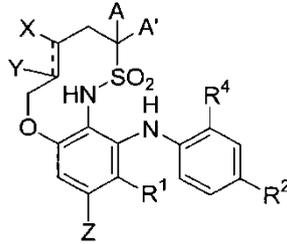
50

55

60

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de Fórmula (I)

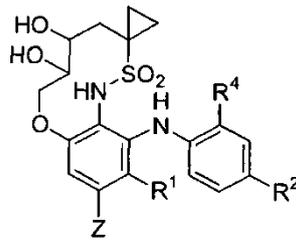


(I)

donde

10 R¹ es H o F;
 R² es Br o I;
 R⁴ es H, F, Cl o Br;
 ----- representa un doble enlace o un enlace sencillo;
 X e Y se seleccionan independientemente entre
 15 H,
 OH,
 OR³ o
 NH₂,
 siempre que, cuando ----- represente un doble enlace, X e Y sean H;
 20 Z es H, F u OR³;
 donde R³ es alquilo C₁-C₆; y
 A y A' son independientemente H o alquilo C₁-C₆;
 o
 A y A', junto con el átomo de C al cual están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;
 25 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto presenta la Fórmula de (Ia)



(Ia),

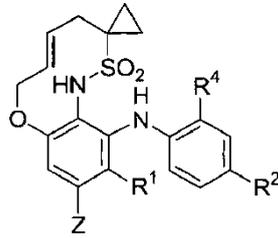
30 donde

R¹ es H o F;
 R² es Br o I;
 35 R⁴ es H, F, Cl o Br;
 y
 Z es H, F u OR³;
 donde R³ es alquilo C₁-C₆;
 40 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde
 Z es MeO;

o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto presenta la Fórmula de (Ic):



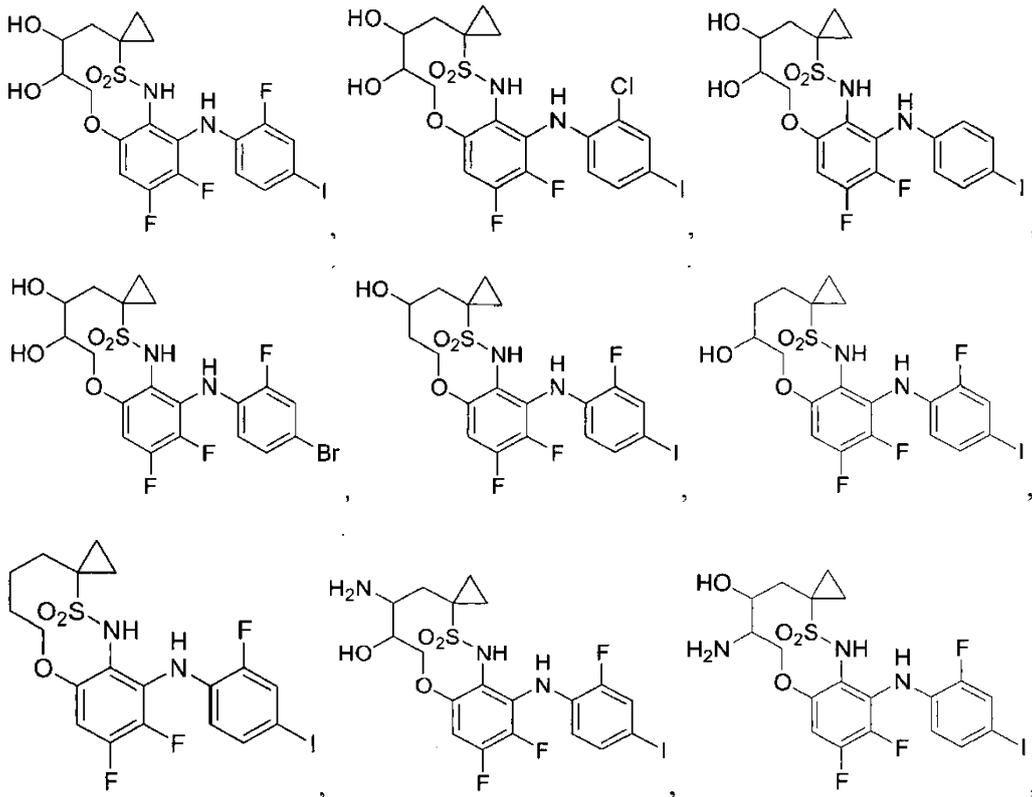
(Ic),

5 donde

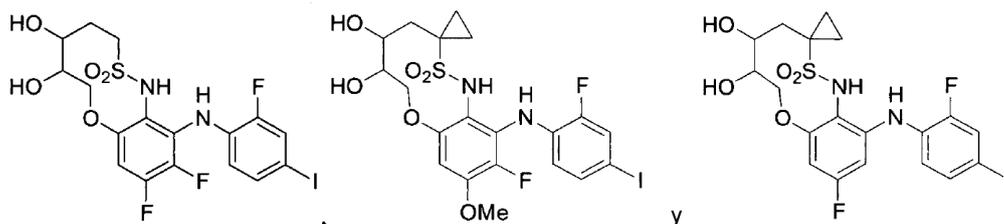
- 10 R¹ es H o F;
 R² es Br o I;
 R⁴ es H, F, Cl o Br;
 Z es H, F u OR³;
 donde R³ es alquilo C₁-C₆;

o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

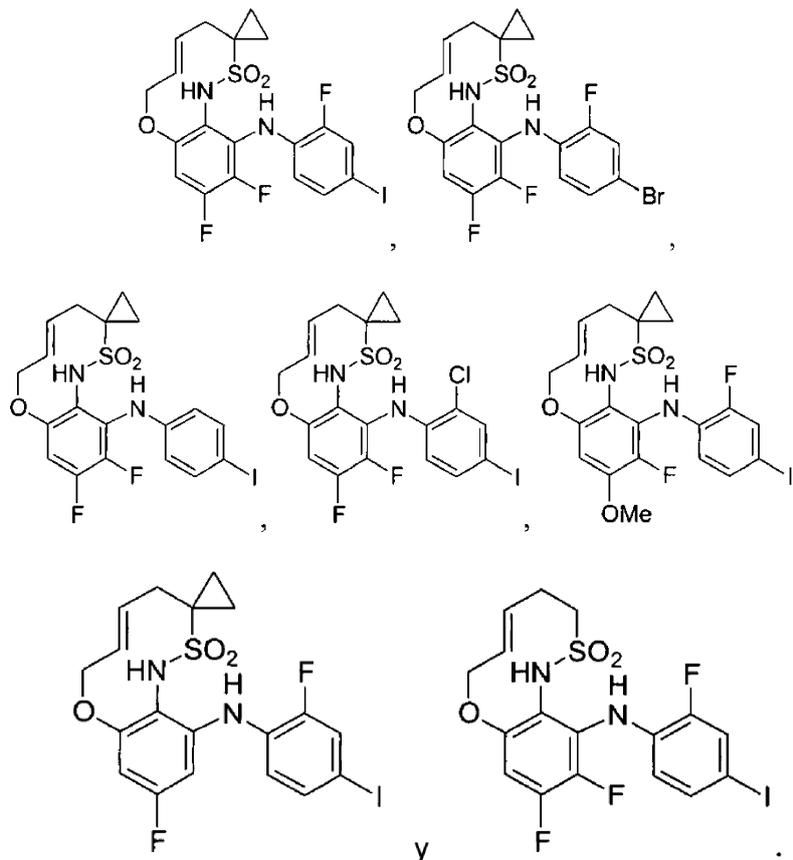


20



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

5



- 10 7. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, incluido un ser humano, donde dicho medicamento se administra a dicho mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 15 8. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio en un mamífero, incluido un ser humano, donde dicho medicamento se administra a dicho mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 20 9. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno o afección que está regulado por la cascada MEK en un mamífero, incluido un ser humano, donde dicho medicamento se administra a dicho mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 25 10. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer en un mamífero, incluido un ser humano, donde dicho medicamento se administra a dicho mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 5 12. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o un tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este en la preparación de un medicamento para inhibir una enzima MEK, que comprende poner en contacto la enzima con una cantidad inhibitoria eficaz de dicho medicamento.