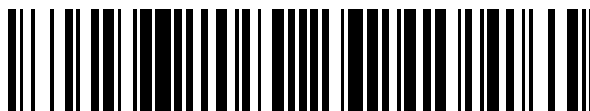


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 303**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01) **A61K 31/4353** (2006.01)

C07D 235/14 (2006.01)

C07D 239/74 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2008 E 08727965 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2121620**

54 Título: **Inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

19.01.2007 US 885849 P

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

05.10.2015

73 Titular/es:

ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
9390 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

VERNIER, JEAN-MICHEL;
MADERNA, ANDREAS;
KOH, YUNG-HYO y
HONG, ZHI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 547 303 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de MEK

5 **Antecedentes de la invención**

10 Las rutas de señalización celular desempeñan un papel importante en el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación de receptores (por ejemplo, PDGF o EGF), activan las rutas de MAP cinasa. La ruta de Ras/Raf cinasa es una de las rutas de MAP cinasa más importantes y mejor entendidas implicada en el crecimiento celular normal y descontrolado. La Ras activa unida a GTP da lugar a la activación de una cascada de serina/treonina cinasas. Uno de los diversos grupos de cinasas conocidos por requerir Ras unida a GTP para su activación es la familia de Raf. Tras la activación, Raf fosforila a "cinasas activadoras de ERK activadas por mitógeno" (MEK)-1 y MEK2.

15 Algunos cánceres contienen mutaciones que dan como resultado la activación continua de esta ruta debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden dar lugar a defectos en la desactivación del complejo Ras unida a GTP, dando de nuevo como resultado la activación de la ruta de MAP cinasa. Las formas mutadas oncogénicas de Ras se encuentran en el 50 % de los cánceres de colon y en > 90 % de los pancreáticos, así como en muchos otros tipos de cánceres. Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más del
20 60 % de melanomas malignos.

25 Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de MAP cinasa constitutivamente activa. Los estudios de muestras tumorales y de líneas celulares primarias también han demostrado activación constitutiva o sobreactivación de la ruta de MAP cinasa en cánceres de páncreas, de colon, de pulmón, de ovario y de riñón. De este modo, hay una fuerte correlación entre cánceres y una ruta de MAP cinasa hiperactiva, resultante de mutaciones genéticas.

30 Ya que la activación constitutiva o hiperactivación de la cascada de MAP cinasa juega un papel central en la proliferación y la diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta ruta puede ser beneficiosa en enfermedades hiperproliferativas. MEK es un elemento clave en esta ruta, ya que está aguas abajo de Ras y Raf. Además, es una diana terapéutica atractiva debido a que los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas, ERK1 y 2.

35 Se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos en ratones desnudos, bloquean la alodinia estática en animales e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda.

40 Por lo tanto, MEK1 y MEK2 son dianas validadas y aceptadas para terapias antiproliferativas, incluso cuando la mutación oncogénica o afecta a la estructura o expresión de MEK.

45 La cascada de MEK también se ha implicado en enfermedades y trastornos inflamatorios. Esto incluye trastornos inflamatorios tanto agudos como crónicos. Los ejemplos de dichos trastornos son dermatitis alérgica de contacto, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad inflamatoria del intestino, trastorno pulmonar obstructivo crónico, psoriasis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relacionados con complicaciones de la diabetes, y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo. Entre las enfermedades inflamatorias del intestino se encuentran la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

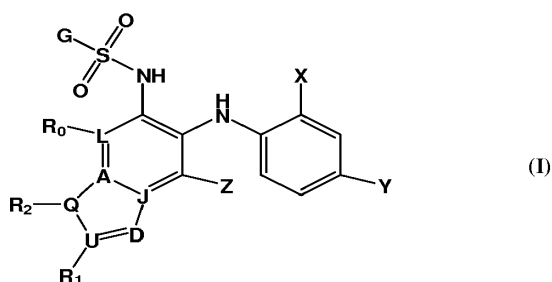
50 La solicitud PCT publicada como el documento WO 2004/083167 A (Sankyo Co), se refiere a derivados de sulfamida y a composiciones medicinales de los mismos.

Li et al. en J. Med. Chem., 1995, 38(25), págs. 4897 a 4905, describe inhibidores de ciclooxigenasa-2, en particular, la síntesis y actividades farmacológicas de derivados de 5-metanosulfonamido-1-indanona.

55 La solicitud de patente europea publicada como EP 0 679 641 A (Eisai Co Ltd) se refiere a derivados de sulfonamida y a derivados de éster sulfónico que tienen actividad antitumoral.

Sumario de la invención

60 La invención proporciona compuestos y métodos para utilizar dichos compuestos. Los compuestos y las sales, ésteres, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos de esta invención son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, enfermedades hiperproliferativas. En un aspecto, la invención proporciona compuestos, incluyendo sales, ésteres, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula general I:



en la que G es R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar₁, Ar₂ o Ar₃; R₀, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, ciano, cianometilo, nitro, difluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, azido, CO₂R₅, OR₅, -O-(CO)-R₅, -O-C(O)-N(R₅)₂, -NR₅C(O)NR₆R₇, -SR₅, NHC(O)R₅, -NHSO₂R₅, SO₂N(R₅)₂, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heterocíclico, dicho alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heterocíclico y grupos alquino opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, cianometilo, nitro, fenilo, difluorometoxi, difluorometoxi, y trifluorometilo, y dichos grupos alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C4 también opcionalmente sustituidos con OCH₃ u OCH₂CH₃, en el que R₅ se selecciona entre H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo o arilo sustituido, y NR₅R₆, en el que cada R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo inferior; X es F, Br, I, Cl o metilo; Y es I, Br, Cl, CF₃, alquilo C1-C3, alqueno C2-C3, alquino C2-C3, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, OMe, OEt o SMe, en el que todos estos grupos metilo, etilo, alquilo C1-C3 y ciclopropilo de X e Y están opcionalmente sustituidos con OH, todos estos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo de Y están opcionalmente sustituidos con halógeno, acetilo, metilo, y trifluorometilo, y todos los dichos grupos metilo de X e Y están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos de F; Z es H, F, Br, I, o Cl; y A, D, J, L, Q, U se seleccionan independientemente entre C, -NH, N, O, y -N(CH₃)-

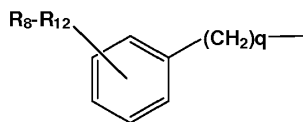
R_{1a} es metilo, opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de flúor o 1-3 átomos de cloro, o con OH, ciclopropoxi o alcoxi C1-C4, en el que los restos alquilo C1-C4 de dichos grupos alcoxi C1-C4 están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o metoxi, y en el que todos los grupos alquilo C2-C4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

R_{1b} es CH(CH₃)-alquilo C1-3 o cicloalquilo C3-C6, dichos grupos metilo, alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, alcoxi C1-C4 y CN.

R_{1c} es (CH₂)_nO_mR', en la que m es 0 o 1; en la que, cuando m es 1, n es 2 o 3, y cuando m es 0, n es 1 o 2; y en el que R' es alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ y cicloalquilo C3-C6;

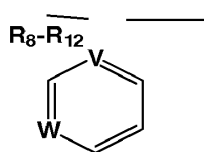
R_{1d} es C(A')(A'')(B)- en el que B, A' y A'' son, independientemente, H o alquilo C1-4, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH o átomos de halógeno, o A' y A'', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de 3 a 6 miembros, que contiene dicho anillo opcionalmente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

R_{1e} es bencilo o 2-feniletilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido



en el que q es 1 o 2, R₈, R₉ y R₁₀ son, independientemente, H, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y metilsulfonilo, y R₁₀ también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-1*H*-tetrazolilo, N-morfolinil carbonilamino, N-morfolinilsulfonilo y N-pirrolidinilcarbonilamino; R₁₁ y R₁₂ son, independientemente, H, F, Cl o metilo.

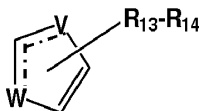
Ar₁ es



5 en el que W y V son, independientemente, N, CR₂ o CR₃; R₃, R₈, R₈ y R₁₀ son, independientemente, H, F, Cl, Br, I, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y metilsulfonilo, y R₁₀ también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol 1H-tetrazolilo, N-morfolinilcarbonilamino, N-morfolinilsulfonilo y N-pirrolidinilcarbonilamino; R₁₁ y R₁₂ son, independientemente, H, F, Cl o metilo.

Ar₂ es

10

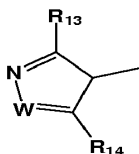


15

en el que la línea discontinua representa un doble enlace que puede situarse formalmente entre V y el carbono, entre W y V, o entre W y el carbono entre W y V; en el que W es -S-, -O- o -N= y en el que cuando W es -O- o -S-, V es -CH=, -CCI= o -N=; y cuando W es -N=, V es CH= o -NCH₃-; R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, H, metoxicarbonilo, metilcarbamoilo, acetamido, acetilo, metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno.

Ar₃ es

20



en el que W es -NH-, -NCH₃- o -O-; y R₁₃ y R₈ son, independientemente, H, F, Cl, o metilo.

25

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

30

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades farmacéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden contener adyuvantes, excipientes, conservantes, agentes para retrasar la absorción, cargas, aglutinantes, adsorbentes, tampones, agentes disgregantes, agentes solubilizantes, otros vehículos, y otros ingredientes inertes. Los métodos para la formulación de dichas composiciones se conocen bien en la técnica.

35

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

40

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección modulada por la cascada de MEK. La dosificación adecuada para un paciente particular puede determinarse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia.

Descripción detallada de la invención

45

Ahora se hará referencia en detalle a realizaciones particularmente preferidas de la invención. Los ejemplos de las realizaciones preferidas se ilustran en la siguiente sección de Ejemplos.

50

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

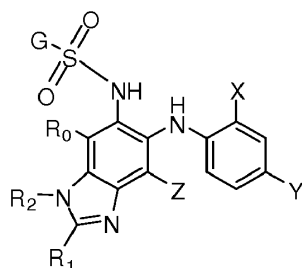
55

Los compuestos novedosos abarcados por la presente invención incluyen los descritos por las fórmulas generales I y II expuestas anteriormente, y las sales, ésteres, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

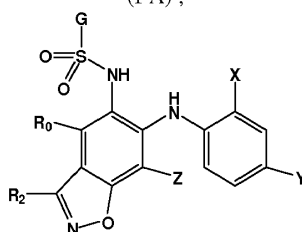
Tal como se usa en el presente documento, una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto específico y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Un compuesto de esta invención puede poseer grupos ácidos o básicos y por lo tanto puede reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos de esta invención con un ácido mineral u orgánico o una base

5 inorgánica, que incluyen dichas sales sulfatos, piro sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, .γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

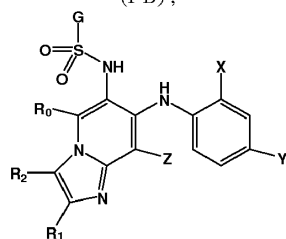
10 La invención proporciona compuestos, que incluyen sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula:



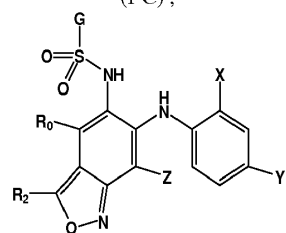
(I-A),



(I-B),



(I-C),



(I-D),

15 en la que

20 G es R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar₁, Ar₂ o Ar₃;

R₀, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, ciano, cianometilo, nitro, difluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, azido, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6; en el que

25 dichos grupos alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, alqueno C2-C6 y alquino C2-C6 están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, cianometilo,

nitro, fenilo, difluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometilo;

dichos grupos alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C4 están opcionalmente sustituidos con OCH₃ u OCH₂CH₃;

5 X es F, Cl o metilo;

Y es I, Br, Cl, CF₃, alquilo C1-C3, alqueno C2-C3, alquino C2-C3, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, OMe, OEt o SMe, en el que

10 todos los dichos grupos metilo, etilo, alquilo C1-C3 y ciclopropilo de X e Y están opcionalmente sustituidos con OH;

todos los dichos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo de Y están opcionalmente sustituidos con halógeno, acetilo, metilo, y trifluorometilo; y

15 todos los dichos grupos metilo de X e Y están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos de F;

Z es H, metilo, Cl o F;

20 y en el que

R_{1a} es metilo, ciclopropoxi o alcoxi C1-C4; en el que

el metilo está opcionalmente sustituido con OH, 1-3 átomos de flúor o 1-3 átomos de cloro;

25 los restos alquilo C1-C4 de dicho alcoxi C1-C4 están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o metoxi; y

todos los grupos alquilo C2-C4 dentro de dicho alcoxi C1-C4 están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un segundo grupo OH;

30 R_{1b} es CH(CH₃)-alquilo C1-3 o cicloalquilo C3-C6, dichos grupos CH₃, alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, alcoxi C1-C4 y CN.

R_{1c} es (CH₂)_nO_mR', en la que

35 m es 0 o 1; en el que

cuando m es 1, n es 2 o 3, y

40 cuando m es 0, n es 1 o 2;

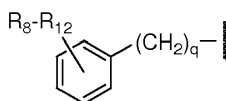
R' es alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ y cicloalquilo C3-C6;

45 R_{1d} es C(A')(A'')(B)- en el que

B, A', y A'' son, independientemente, H o alquilo C1-4, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH o átomos de halógeno, o

50 A' y A'', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de 3 a 6 miembros, que opcionalmente contiene dicho anillo uno o dos heteroátomos seleccionados, independientemente, entre O, N y S y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, etilo y halo;

55 R_{1e} es bencilo o 2-feniletilo en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido



en el que

60 q es 1 o 2;

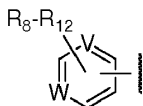
R₈ y R₉ son, independientemente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, n-

propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y metilsulfonilo;

5 R_{10} es H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, y metilsulfonilo, nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-5 oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-1H-tetrazolilo, N-morfolinil carbonilamino, N-morfolinilsulfonilo o N-pirrolidinilcarbonilamino;

10 R_{11} y R_{12} son, independientemente, H, F, Cl o metilo;

Ar_1 es



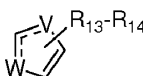
15 en el que

W y V son, independientemente, N, CR_1 o CR_2 ;

20 R_8 , R_9 y R_{10} son, independientemente, H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, y metilsulfonilo, y R_{10} también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol 1H-tetrazolilo, N-morfolinilcarbonilamino, N-morfolinilsulfonilo y N-pirrolidinilcarbonilamino;

25 R_{11} y R_{12} son, independientemente, H, F, Cl o metilo;

Ar_2 es



30

en el que

35 la línea discontinua representa un doble enlace que puede situarse formalmente entre V y el carbono entre W y V, o entre W y el carbono entre W y V;

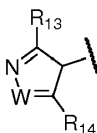
W es -S-, -O- o -N=, en el que

40 cuando W es -O- o -S-, V es -CH=, -C(=O)- o -N=; y

cuando W es -N=, V es CH= o -NCH₃-;

45 R_{13} y R_{14} son, independientemente, H, metoxicarbonilo, metilcarbamoilo, acetamido, acetilo, metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;

Ar_3 es



50 en el que

W es -NH-, -NCH₃- o -O-; y

55 R_{13} y R_{14} son, independientemente, H, F, Cl, o metilo.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en el que

X es F, Cl o CH_3 ;

Y es I, Br, Cl, CF₃ o alquilo C1-C3; y

Z es H o F.

5 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en el que

R₀ es F, Cl, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4, estando dicho grupo alquilo C1-C4 y el resto alquilo C1-C4 de dicho grupo alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido con F, Cl, OCH₃ o OCH₂CH₃.

10 En una realización del primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en el que

R₀ es H, F, Cl, alquilo C1-C4, metoxi, etoxi o 2-metoxi-etoxi.

15 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que G es R_{1d}.

20 En una primera realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en el que

R₀ es cualquiera de:

25 flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorometilo, metoxi, fluorometoxi, metilamino o dimetilamino; cuando

X es F, Cl, CH₃, o mono-, di- o trifluorometilo;

o:

30 F, Cl, metilo, etilo, metoxi, etoxi o 2-metoxi-etoxi; cuando

X es F, Cl, o CH₃;

o:

H; cuando

X es F, Cl, CH₃, o mono-, di- o trifluorometilo;

e

Y es I, Br, Cl, o mono-, di- o tri- fluorometilo; y

45 Z es H o F.

En una segunda realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que C(A')(A'') es cicloalquilo C1-C6.

50 En una primera variante de la segunda realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que B es H.

En una alternativa de la primera variante de la segunda realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que C(A')(A'') es ciclopropilo.

55 En una segunda variante de la segunda realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que B es metilo, opcionalmente sustituido con un grupo OH, o alquilo C2-C4, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.

60 En una alternativa de la segunda variante de la segunda realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que C(A')(A'') es ciclopropilo.

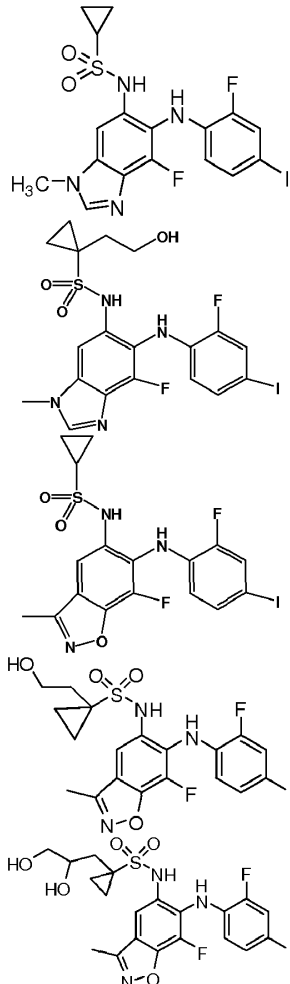
65 En otra alternativa de la segunda variante de la segunda realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que B es metilo, etilo, 2-hidroxietilo, n-propilo, 3-5 hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3,4-dihidroibutilo, isopropilo, 1-metil-2-hidroxietilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo o 2-hidroximetil-3-hidroxipropilo.

En otra alternativa de la segunda variante de la segunda realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que B es 2,3-dihidropropilo o 3,4-dihidrobutilo.

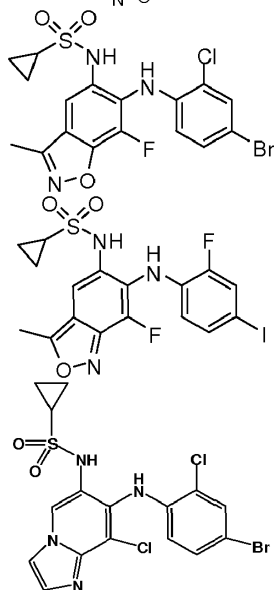
5 En otra alternativa de la segunda variante de la segunda realización del tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D), en la que el carbono quiral en B está en la configuración R.

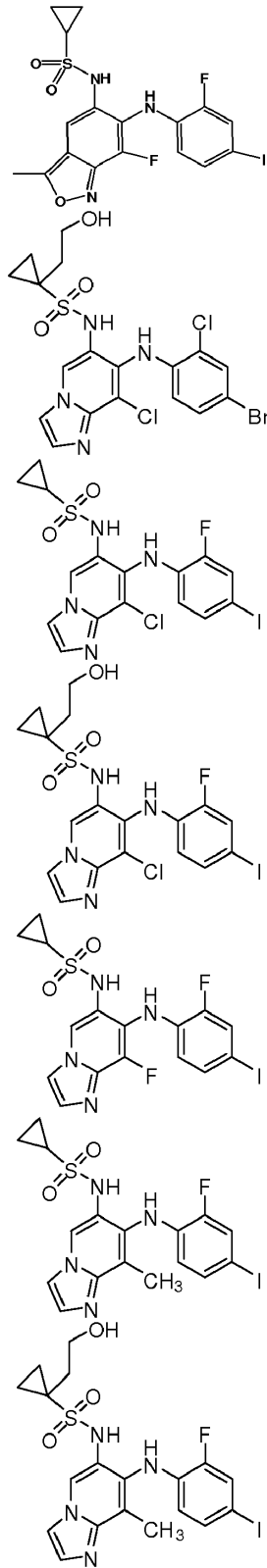
Los compuestos de las siguientes fórmulas son compuestos ejemplares de fórmula I:

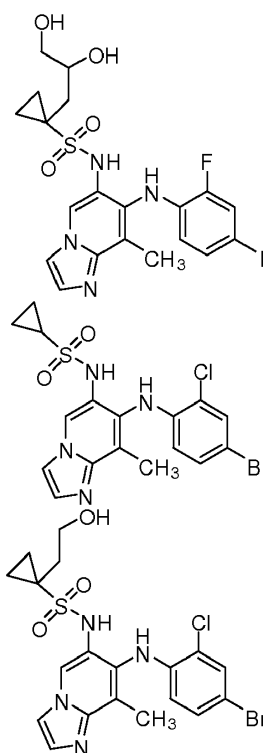
10



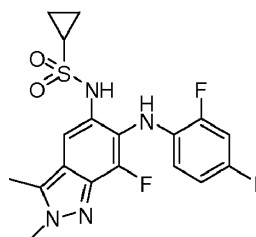
15







y



5

Ciertos compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de la presente invención, la invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas o mezclas de los mismos. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos estos tautómeros y mezclas de los mismos. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes estados polimórficos. Esta invención se refiere al uso de todos estos estados polimórficos y mezclas de los mismos.

15

La presente invención también incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la presente invención, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sales, ésteres, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos.

25

Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso, pueden preferirse en algunas circunstancias. Un compuesto etiquetado isotópicamente de la presente invención, sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo pueden prepararse generalmente para llevar a cabo los procedimientos divulgados en los

30

Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo etiquetado no isotópicamente con un reactivo etiquetado isotópicamente disponible fácilmente.

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

10 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos, tales como un trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En algunas realizaciones, el tratamiento de dichos trastornos comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de piel, de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad oral u orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, pancreático, de vejiga, de mama, de cuello de útero, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionado con SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o inducido por un virus. En algunas realizaciones, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, o de próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata (HBP)).

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

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

35 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, dicha composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular asociada a la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

45 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno hiperproliferativo. En algunas realizaciones, dicho uso es en el tratamiento del cáncer, tal como leucemia mieloide aguda, cáncer de timo, de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de piel, de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, de la cavidad oral u orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, pancreático, de vejiga, de mama, de cuello de útero, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, del SNC del SNP, relacionado con SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o inducido por un virus. En algunas realizaciones, dicho uso es en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, o de próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata (HBP)).

55 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo. En algunas realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y antiandrógenos.

65 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis. En algunas realizaciones, dicho uso es en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad

inflamatoria crónica, tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular asociada a la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovarios, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

5 Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los compuestos, incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado psoriasis; restenosis; aterosclerosis; HBP; cáncer de mama, tal como un carcinoma ductal en el tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloidales, carcinomas tubulares, y cáncer de mama
10 inflamatorio; cáncer de ovario, incluyendo tumores ováricos epiteliales, tales como adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado del ovario a la cavidad abdominal, cáncer uterino; cáncer de cuello de útero, tal como adenocarcinoma del epitelio del cuello del útero, incluyendo carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático, tal como carcinoma epitelioide en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y cánceres microcíticos; leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, mielodisplasia, y trastornos
20 mieloproliferativos; cáncer óseo; cáncer de pulmón, tal como carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, y carcinomas macrocíticos no diferenciados, y carcinoma microcítico de pulmón; cáncer de piel, tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que en ocasiones deriva en carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (del ojo); cáncer hepático primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides, tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA, tal como linfoma difuso de células B grandes, linfoma inmunoblástico de células B y linfoma de células pequeñas no escindidas; sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, incluyendo virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano de tipo 1 (HTLV-1) y leucemia/linfoma de células T adultas; y virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de
30 cuello de útero; cánceres del sistema nervioso central (SNC), tales como tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwanoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico, tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (MPNST), incluyendo neurofibromas y schwanomias, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno, y tumor Mülleriano mixto maligno; cáncer de la cavidad oral y orofaríngea, tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago, tal como linfomas, tumores estromales gástricos, y tumores carcinoides; cáncer testicular, tal como cáncer de células germinales (GCT), que incluye seminomas y noseninomas, 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 de Hodgkin, linfomas no de
40 Hodgkin, carcinoides o tumores carcinoides; cáncer rectal; y cáncer de colon.

La invención proporciona además métodos para modular la actividad de MEK poniendo en contacto MEK con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad de MEK. Modular puede ser inhibir o activar la actividad de MEK. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de
45 MEK poniendo en contacto MEK con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de MEK. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicha solución. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicha célula. En algunas realizaciones, la invención
50 proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho tejido. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de
55 MEK en dicho organismo. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho animal. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la invención
60 proporciona métodos para inhibir la actividad de MEK en un ser humano poniendo en contacto a dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad de MEK en dicho ser humano.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto, sal, éster, solvato o hidrato, y del agente quimioterapéutico son juntas eficaces para inhibir el
65

crecimiento celular anormal. Actualmente se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos y pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención.

5 En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y antiandrógenos.

10 Esta invención se refiere además al uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia, para el tratamiento de inhibición del crecimiento celular anormal, donde las cantidades del compuesto, sal, éster, solvato o hidrato, están en combinación con la radioterapia eficaz para inhibir el crecimiento celular anormal. Las técnicas para administrar radioterapia se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia combinada descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia combinada puede determinarse tal como se describe en el presente documento.

Sin quedar limitados a teoría alguna, los compuestos de la presente invención pueden hacer a las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de eliminar a dichas células y/o inhibir su crecimiento.

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes anti-angiogénesis, inhibidores de transducción de señales, y agentes antiproliferativos, para el tratamiento de inhibición del crecimiento celular anormal.

25 Los agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), pueden usarse conjuntamente con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172
30 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), la Solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768
35 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 publicado el 16 de julio de 1998), la Publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), la Publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la Solicitud Internacional PCT N° PCT/IB98/01113
40 (presentada el 21 de julio de 1998), la Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la Solicitud de Patente de Gran Bretaña N° 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la Patente de Estados Unidos 5.863.949 (concedida el 26 de enero de 1999), la Patente de Estados Unidos 5.861.510 (concedida el 19 de enero de 1999), y la Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad que inhiba a MMP-1. Los más preferidos son aquellos que inhiben de manera selectiva a MMP-2 y/o AMP-9 en relación a otras metaloproteinasas de 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.

50 La expresión "tratar" y sus equivalentes gramaticales, tal como se usa en el presente documento, incluyen lograr un beneficio terapéutico y/o beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se esté tratando. Asimismo, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal forma que se observa una mejora en el paciente, independientemente de que el paciente pueda estar todavía afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, la composición puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que muestra uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya efectuado un diagnóstico de esta enfermedad.

60 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con otros agentes, tal como se ha descrito anteriormente. La expresión "administrar conjuntamente", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, tal como se usa en el presente documento, abarca la administración de dos o más agentes a un animal de tal forma que ambos agentes y/o sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. La administración conjunta incluye administración simultánea en composiciones separadas, administración
65 en diferentes momentos en composiciones separadas, o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el otro agente (o

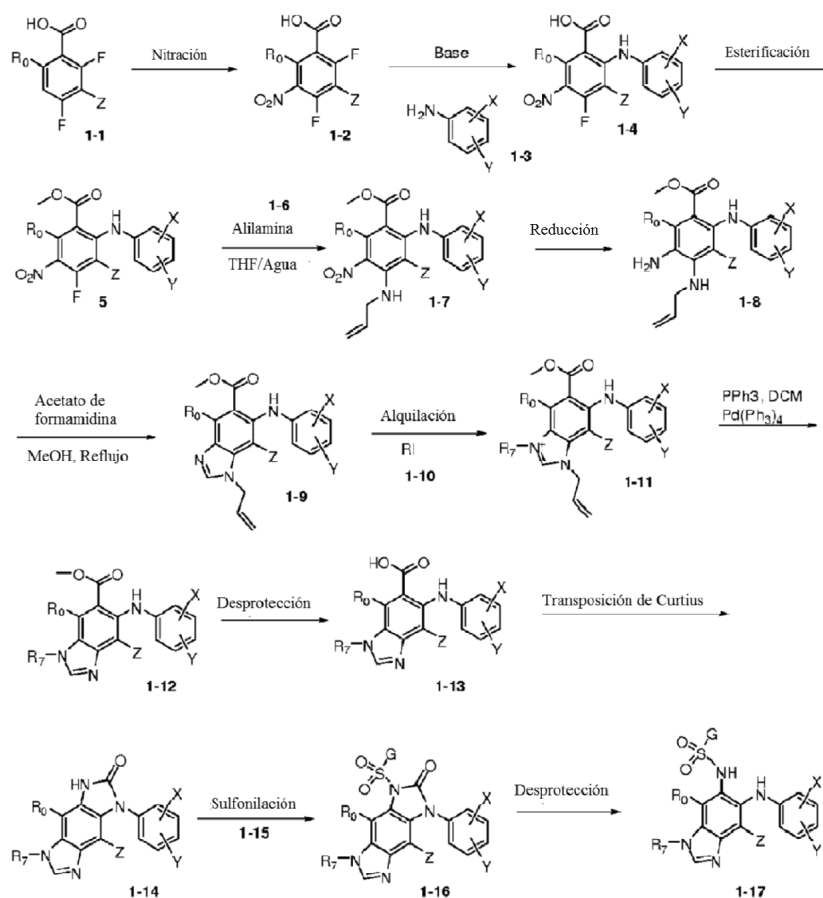
los otros agentes) se administran en una sola composición. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el otro agente (o los otros agentes) se mezclan en la composición.

Procedimientos sintéticos

5 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden prepararse por los métodos descritos a continuación. Los procedimientos a continuación pretenden ilustrar los métodos y los ejemplos dados pretenden ilustrar el alcance de esta invención. Ni los métodos ni los ejemplos deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. A continuación, se explican los procedimientos con mayor detalle en la sección ejemplos.

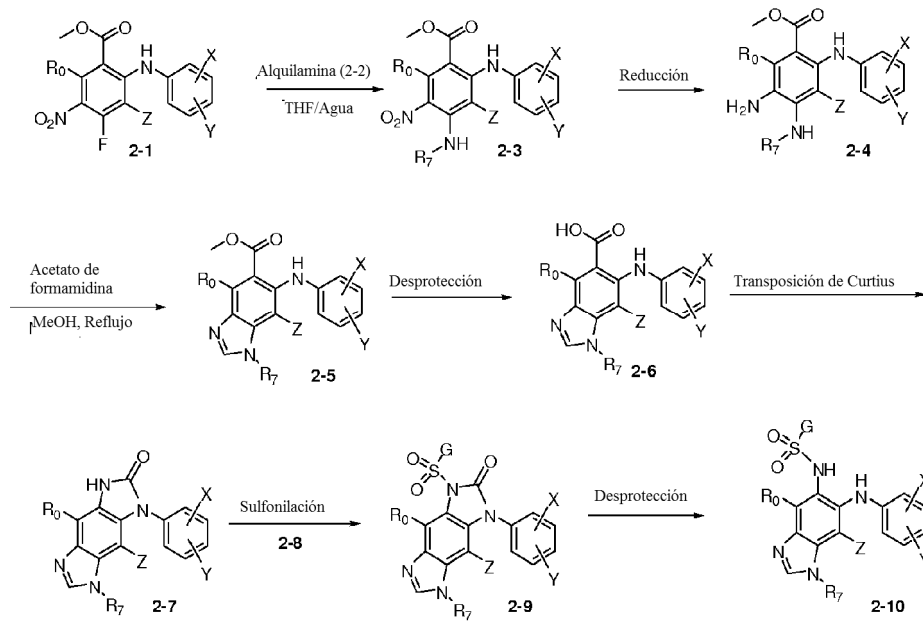
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuesto de fórmula 1-17 (como se etiqueta en el esquema 1). El Esquema 1 se describe a continuación:

15



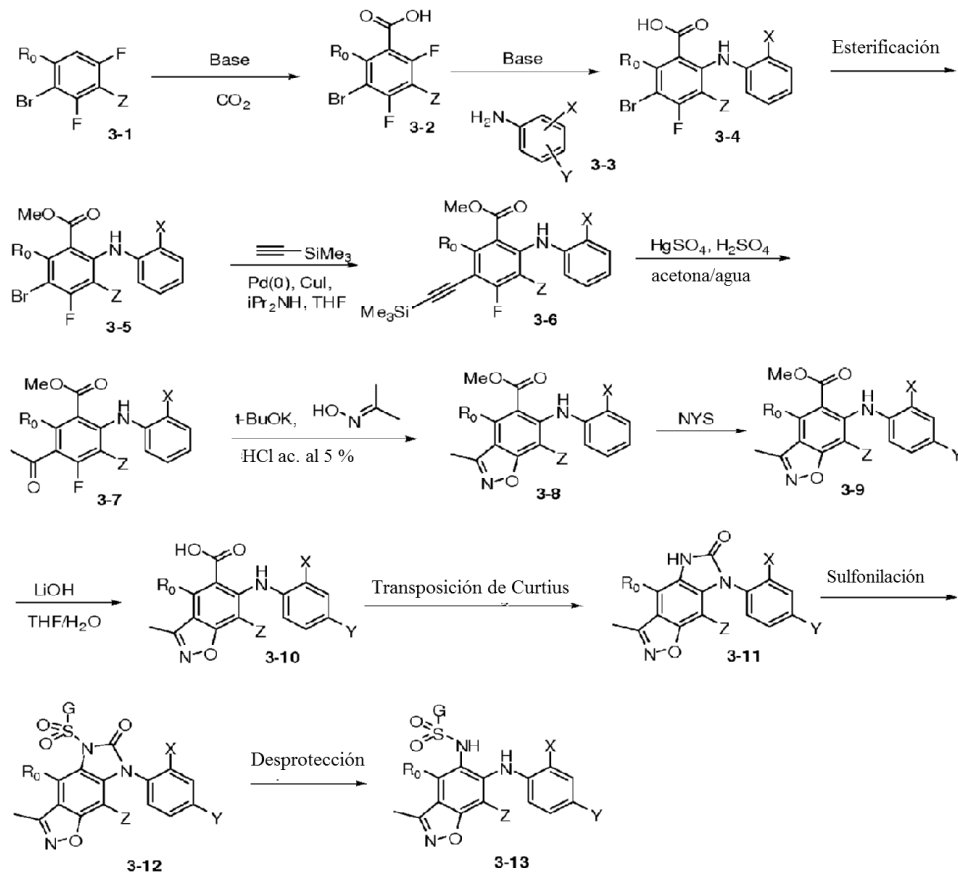
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 2-10 (como se etiqueta en el esquema 2). El Esquema 2 se describe a continuación:

20



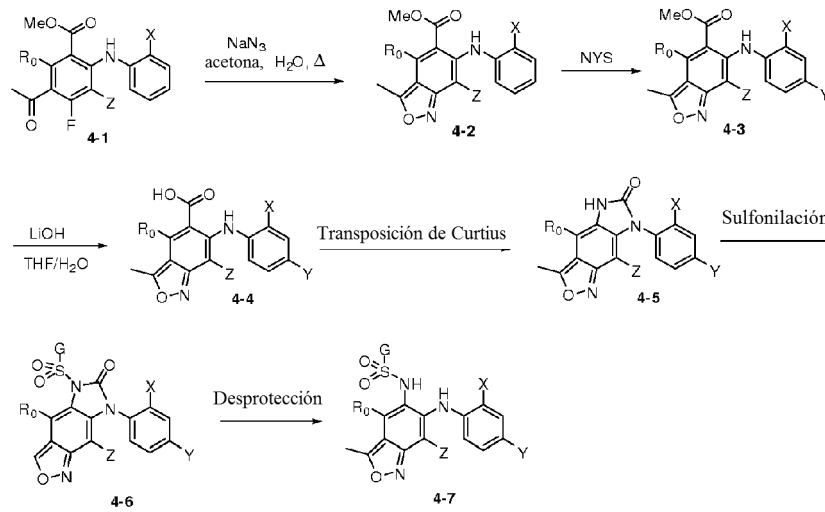
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 3-13 (como se etiqueta en el esquema 3). El Esquema 3 se describe a continuación:

5



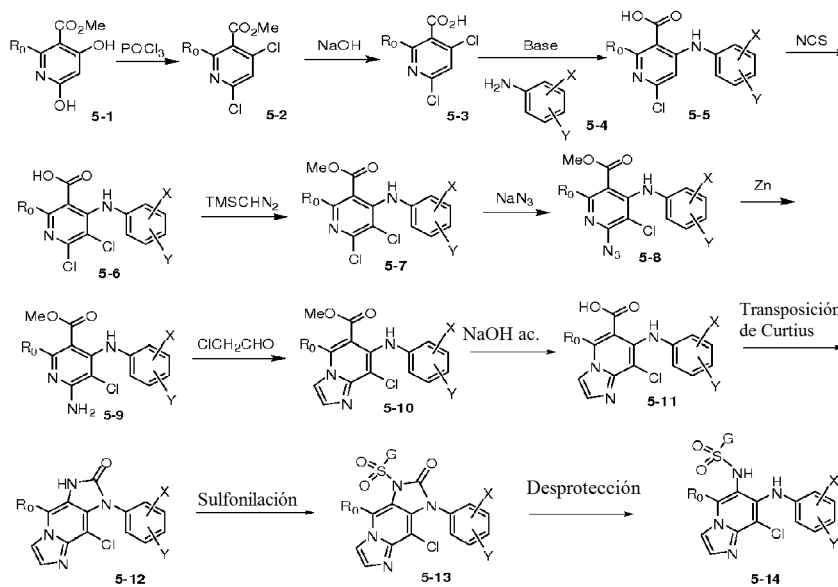
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 4-7 (como se etiqueta en el esquema 4). El Esquema 4 se describe a continuación:

10



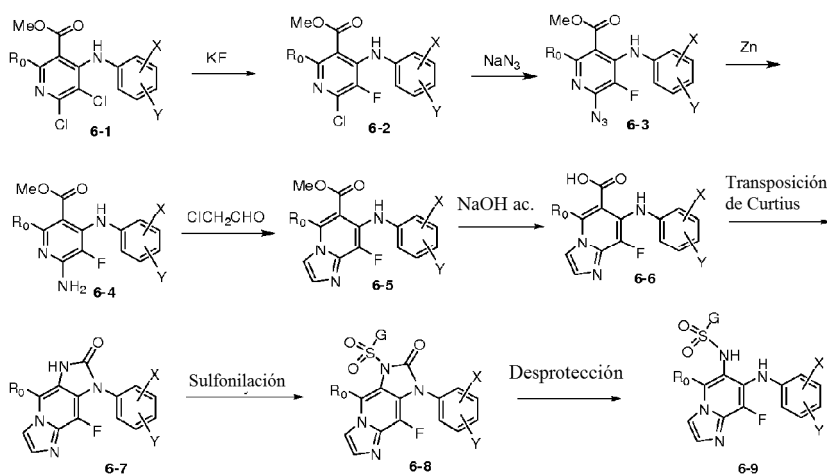
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 5-14 (como se etiqueta en el esquema 5). El Esquema 5 se describe a continuación:

5



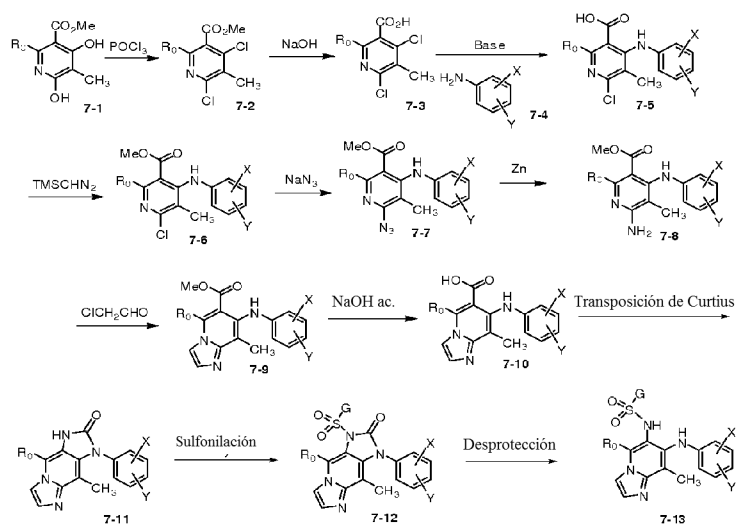
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 6-9 (como se etiqueta en el esquema 6). El Esquema 6 se describe a continuación:

10



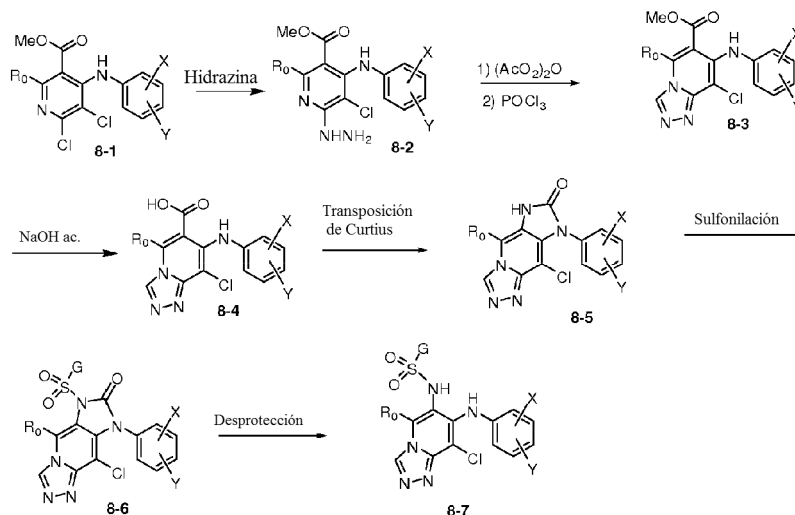
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 7-13 (como se etiqueta en el esquema 7). El Esquema 7 se describe a continuación:

5



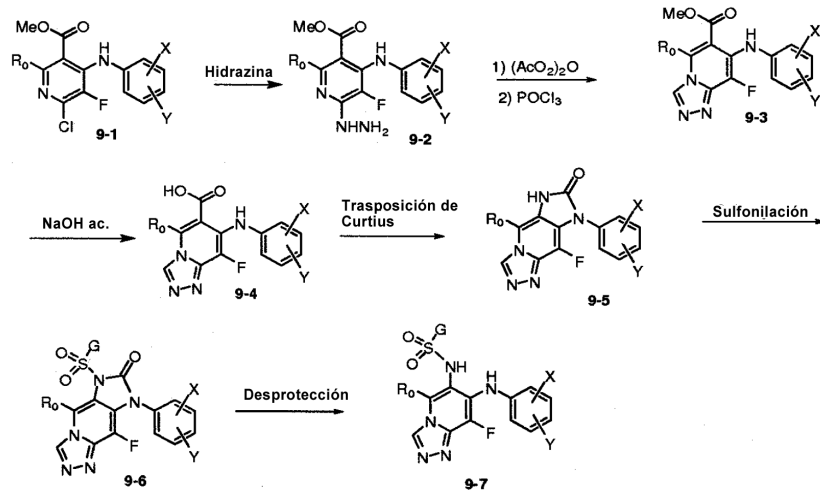
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 8-7 (como se etiqueta en el esquema 8). El Esquema 8 se describe a continuación:

10

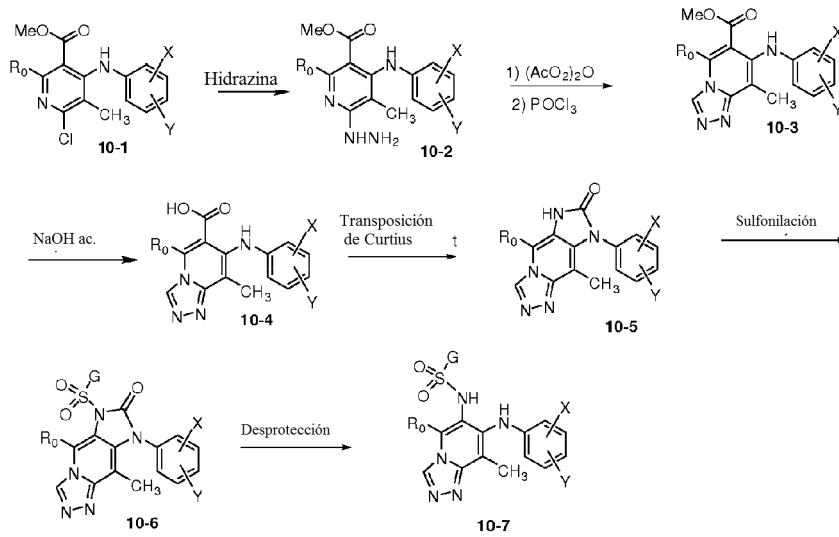


Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 9-7 (como

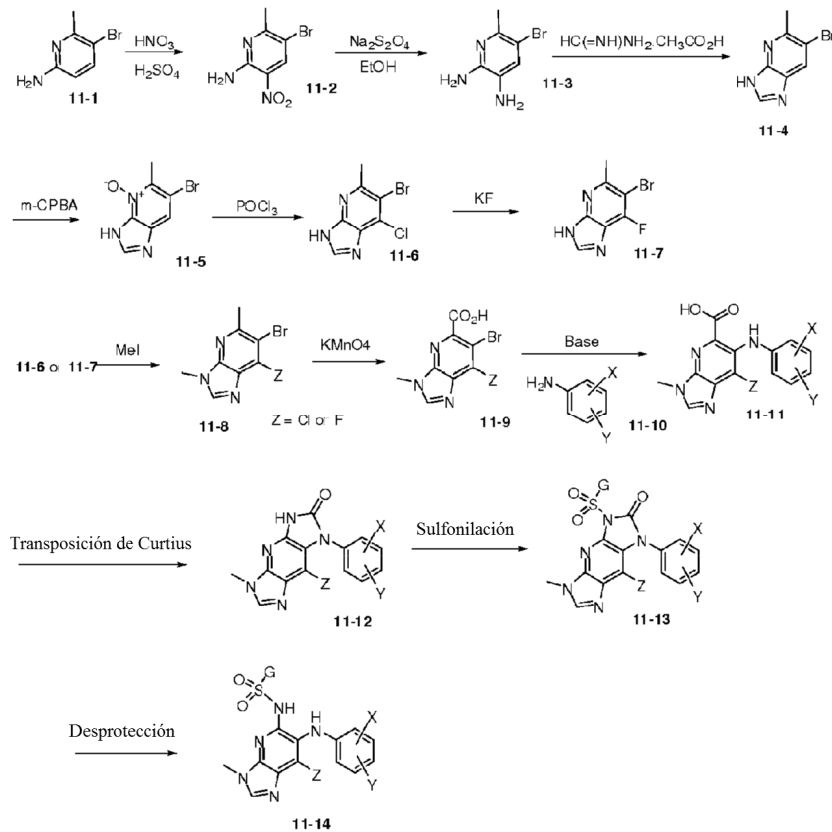
se etiqueta en el esquema 9). El Esquema 9 se describe a continuación:



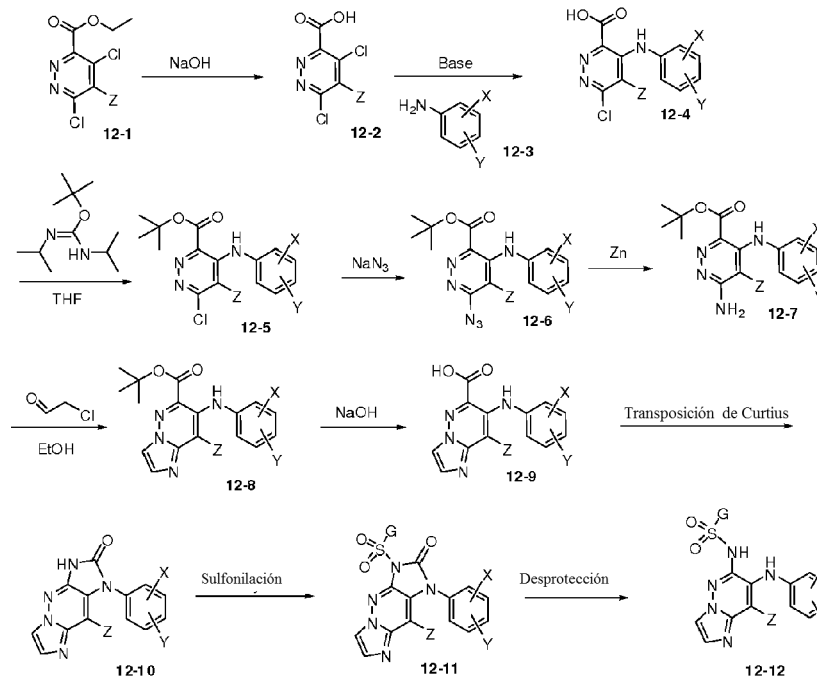
5 Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 10-7 (como se etiqueta en el esquema 10). El Esquema 10 se describe a continuación:



10 Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 11-14 (como se etiqueta en el esquema 11). El Esquema 11 se describe a continuación:

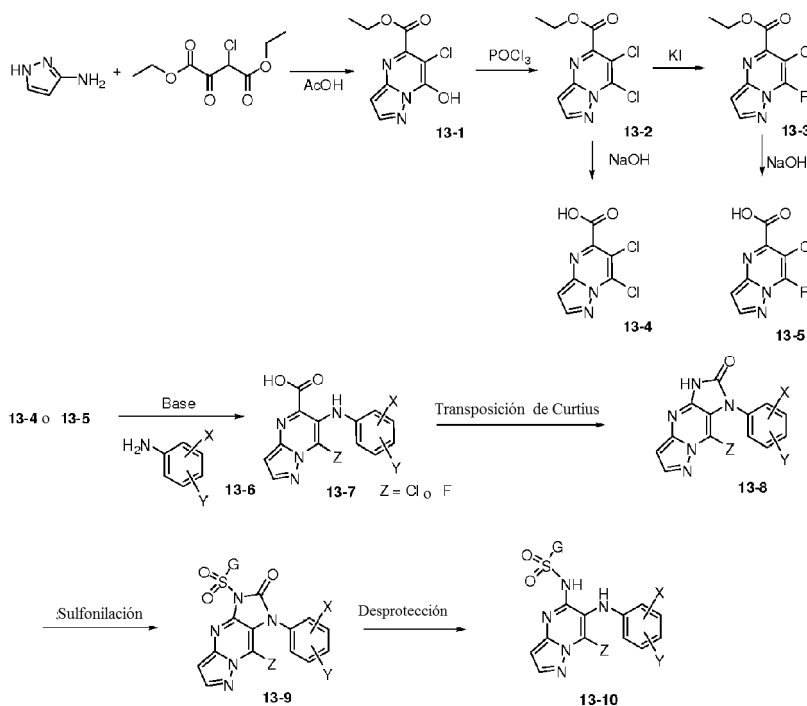


Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 12-12 (como se etiqueta en el esquema 12). El Esquema 12 se describe a continuación:



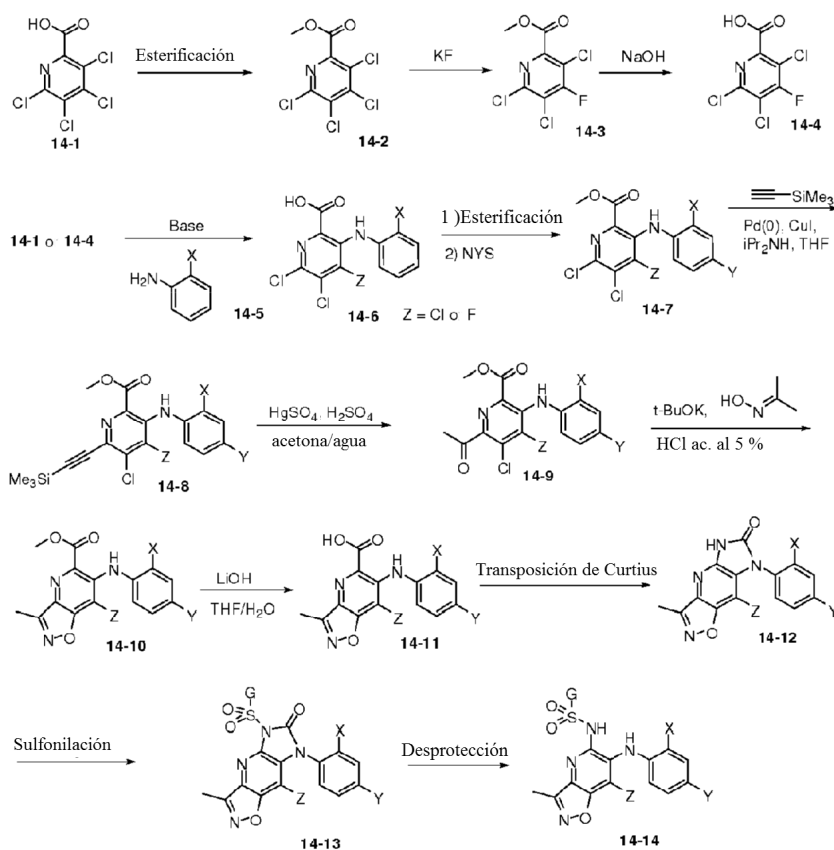
5

Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 13-10 (como se etiqueta en el esquema 13). El Esquema 13 se describe a continuación:



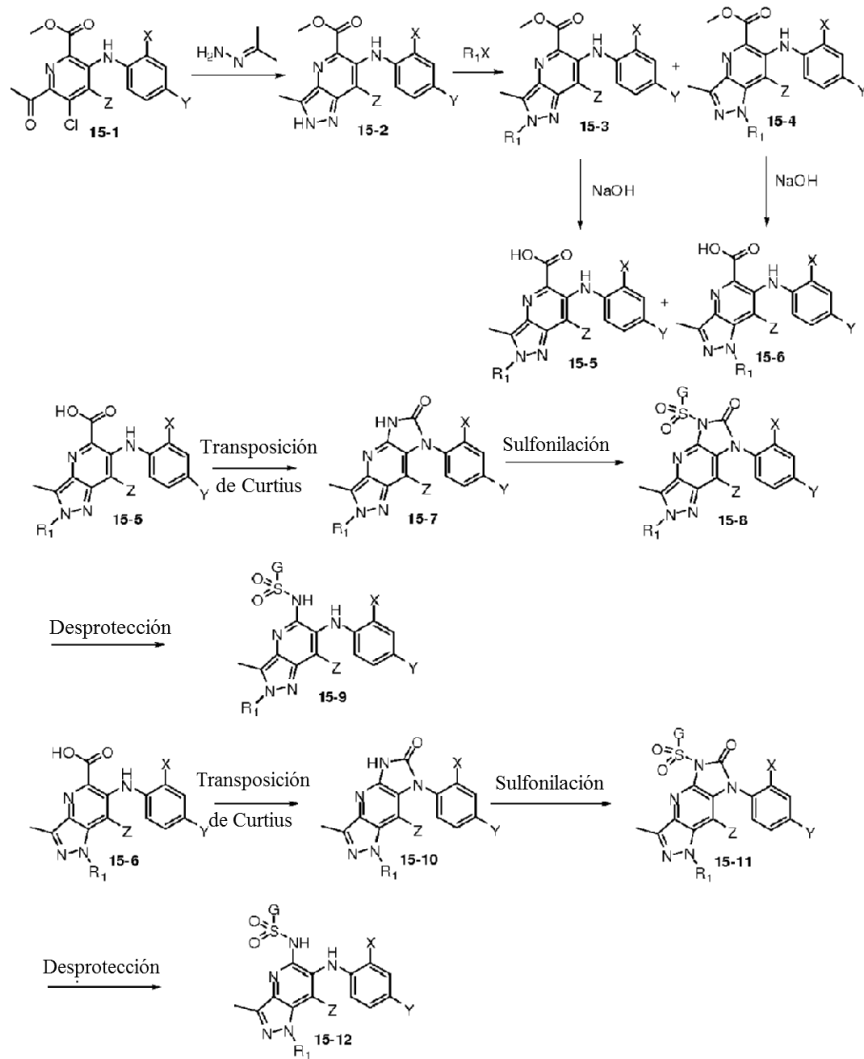
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 14-14 (como se etiqueta en el esquema 14). El Esquema 14 se describe a continuación:

5



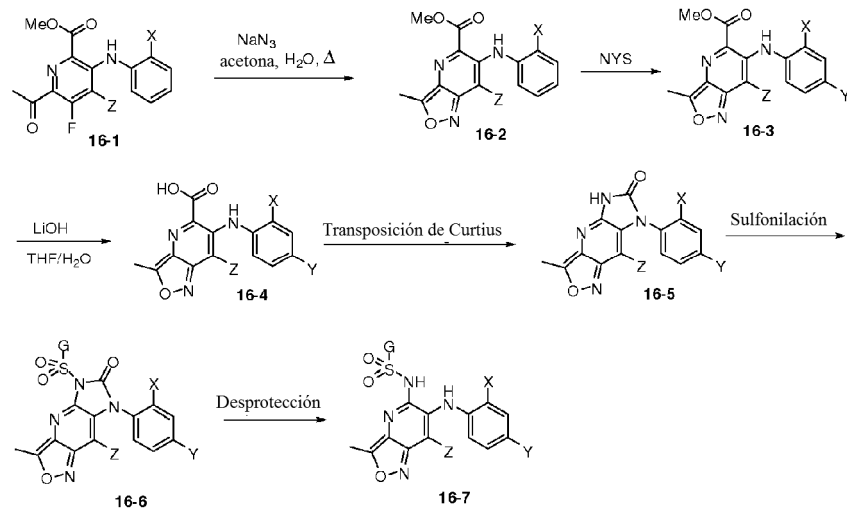
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 15-9 y 15-12 I (como se etiqueta en el esquema 15). El Esquema 15 se describe a continuación:

10

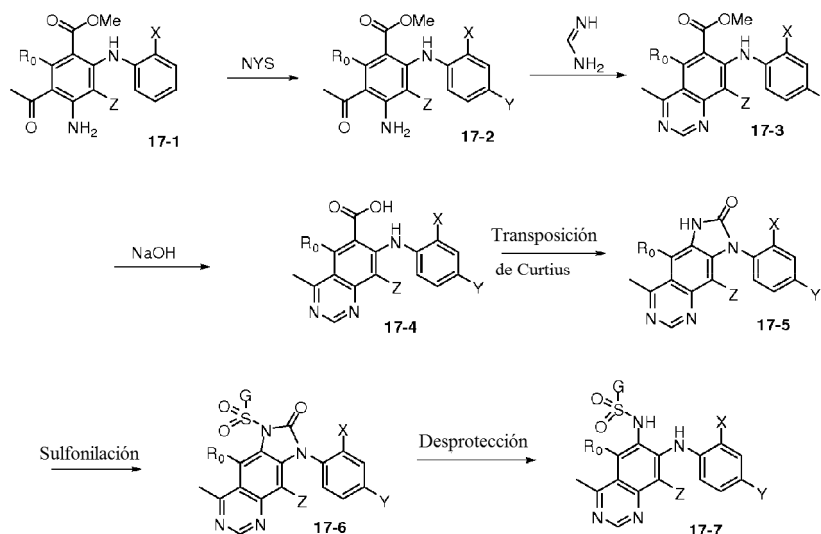


Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 16-7 (como se etiqueta en el esquema 16). El Esquema 16 se describe a continuación:

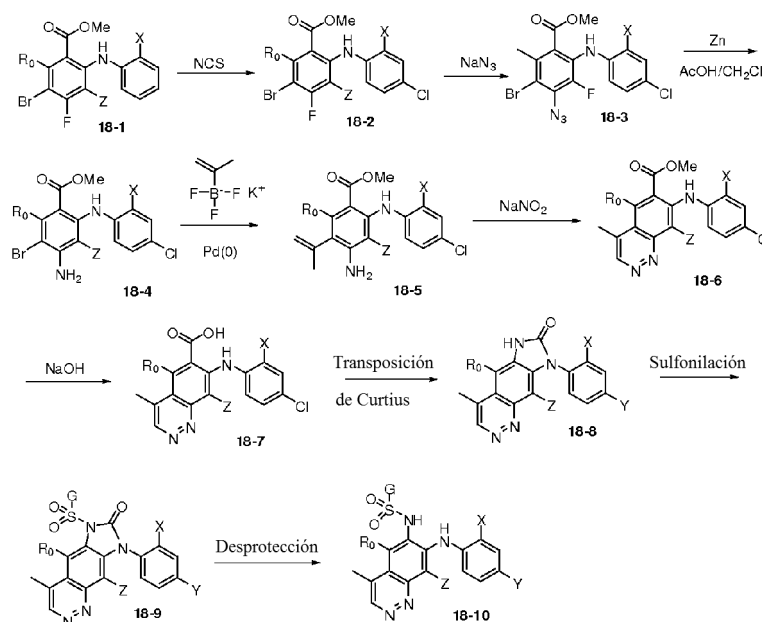
5



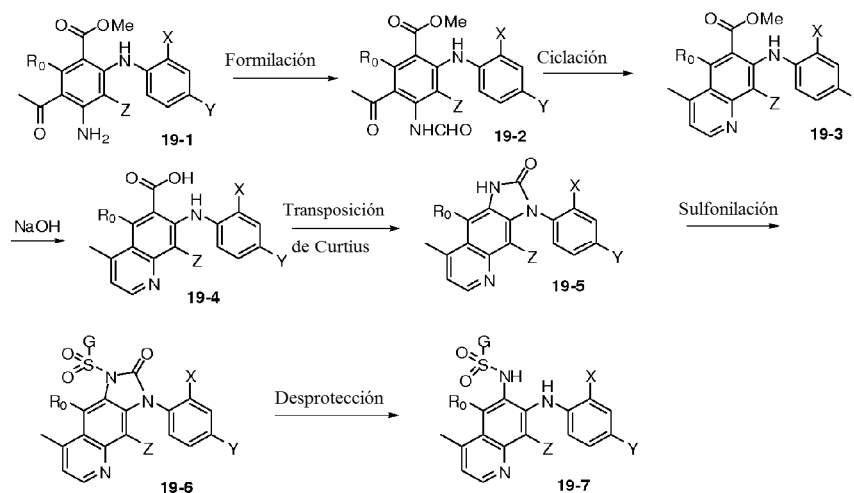
Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 17-7 (como se etiqueta en el esquema 17). El Esquema 17 se describe a continuación:



5 Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 18-10 (como se etiqueta en el esquema 18). El Esquema 18 se describe a continuación:



10 Se incluye en los métodos de síntesis de la invención la preparación de compuestos de fórmula general 19-7 (como se etiqueta en el esquema 19). El Esquema 19 se describe a continuación:



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

La actividad de los compuestos de la presente invención puede determinarse por el siguiente procedimiento, así como el procedimiento descrito en los ejemplos a continuación. MEK1 (2-393) activo constitutivamente, marcado en N-terminal con 6 His, se expresa en *E. coli* y la proteína se purifica mediante métodos convencionales (Ahn *et al.* Science 1994, 265, 966-970). La actividad de MEK1 se evalúa midiendo la incorporación de γ -³³P-fosfato a partir de γ -³³P-ATP en ERK2 marcado en el N-terminal con His, que se expresa en *E. coli* y se purifica mediante métodos convencionales, en presencia de MEK1. El ensayo se realiza en una placa de propileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100 μ l) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerolfosfato 5 mM, Na-ortovanadato 100 μ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM y ERK2 1 μ M. Los inhibidores se suspenden en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles se realizan en una concentración final de DMSO al 1 %. Las reacciones se inician mediante la adición de ATP 10 μ M (con γ -³³P-ATP/pocillo 0,5 μ Ci) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. A igual volumen, se añadió TCA al 25 % para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas están atrapadas en placas de filtro de fibra de vidrio B, y los excesos de ATP etiquetado se retiraron por lavado usando un recolector MACH III de Tomtec. Las placas se dejaron secar al aire antes de añadir 30 μ l/pocillo de Microscint 20 de Packard y las placas se contaron usando un dispositivo TopCount de Packard.

La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo en el presente documento "compuesto o compuestos activos") puede efectuarse por cualquier método que permita la liberación de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y administración rectal.

La cantidad del principio activo administrado dependerá del mamífero que se está tratando, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individual o dividida. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad equivaldría de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos, pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, dividiendo tales dosis grandes en diversas dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

El principio activo puede aplicarse como terapia única o puede implicar una o más sustancias anti-tumorales, por ejemplo las seleccionadas entre, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; anti-metabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos divulgados en la Solicitud de Patente Europea N° 239362, tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-iletíl)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; intercalando antibióticos, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferon; y anti-hormonas, por ejemplo anti-estrógenos, tal como Nolvadex™

(tamoxifen) o, por ejemplo anti-andrógenos, tal como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto puede lograrse de la dosificación simultánea, secuencial o separada, de los componentes individuales del tratamiento.

- 5 La composición farmacéutica puede, por ejemplo, ser una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones liberadoras de sustancias, solución, suspensión, por inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, por administración tópica como una pomada o crema o por administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede ser en formas de dosificación unitaria para la administración individual de las dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un
- 10 vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Además, pueden incluirse otros agentes, vehículos, adyuvantes, etc. medicinales o farmacéuticos.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Dichas formas de dosificación puede estar, si se desea, adecuadamente tamponadas.

15

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto para administración oral, los comprimidos que contienen diversos

20 excipientes, tales como ácido cítrico, pueden emplearse junto con diversos desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos y agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes de lubricación, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son a menudo útiles para los propósitos de fabricación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos, por lo tanto,

25 incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el principio activo del mismo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, 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 los mismos.

30 Los métodos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de principio activo se conocen, o serán evidentes, para los expertos en esta materia. Por ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 18ª Edición (1990).

Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona kits para el tratamiento de trastornos, tales como los descritos en el presente documento. Estos kits comprenden un compuesto o compuestos descritos en el presente documento en un recipiente y, opcionalmente, instrucciones que enseñan el uso del kit de acuerdo con los diversos métodos y enfoques descritos en el presente documento. Tales kits también pueden incluir información, tal como

35 referencias bibliográficas, materiales de prospecto, 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 describe la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones de fármacos u otra información útil para los proveedores del cuidado de la salud. Tal información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios usando animales experimentales que implican modelos *in vivo* y estudios basándose en ensayos clínicos en seres humanos. Los kits descritos en el presente documento pueden ser proporcionados, comercializados y/o promovidos a los proveedores de la salud, que incluyen médicos, enfermeros, farmacéuticos, técnicos de formulación, y

40 similares. Los kits también pueden, en algunas realizaciones, comercializarse directamente al consumidor.

45

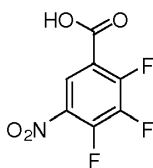
Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos de preparación de tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no se limita de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En las siguientes ejemplos, moléculas con un centro quiral individual, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros/diastereómeros individuales por métodos conocidos por los expertos en la materia.

50

55 Ejemplos

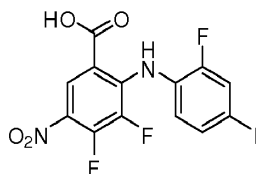
Ejemplo 1: N-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(2-hidroxietil) ciclopropano-1-sulfonamida:

60 **Etapa A: Ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico:**



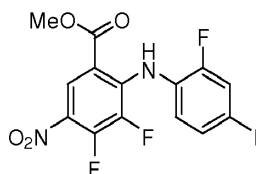
5 Se añadió gota a gota ácido nítrico humeante (1,7 ml) a ácido sulfúrico concentrado (25 ml) mientras que se mantenía la temperatura a 5 - 10 °C. Se añadió ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (5 g, 28 mmol) en pequeñas porciones a esta solución mientras la reacción mantenía la temperatura a 5 °C. Después completar la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más y se vertió en hielo. La mezcla se extrajo con éter (3 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró y el producto en bruto se recristalizó en cloroformo caliente para obtener el compuesto del título.

10 **Etapa B: Ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-nitrobenzoico:**



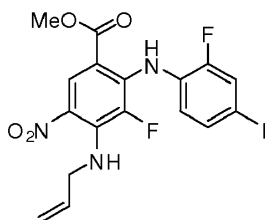
15 A una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (2,9 g, 11,8 mmol) en 50 ml de THF anhidro a -60 °C, se le añadió gota a gota 40 ml de una solución 1 M de LHMDS en THF (40 mmol). En un matraz separado, se trató ácido 2,3,4-trifluoro-5-nitrobenzoico (5 g, 22,6 mmol), disuelto previamente en THF (50 ml), a -60 °C, con 25 ml de una solución 1 M de LHMDS en THF (25 mmol). Ambas soluciones se agitaron a -78 °C durante 45 min y la segunda solución se transfirió mediante una cánula a la primera mezcla de reacción. Después de la finalización de la adición, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se interrumpió con agua, después se añadió HCl 1 N (pH = 0-1) seguido de salmuera (100 ml). El material en bruto se extrajo con THF (3 x 100 ml), las fases orgánicas se combinaron y se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título.

25 **Etapa C: 3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-nitrobenzoato de metilo:**



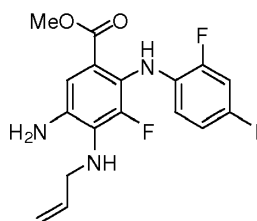
30 A una solución de ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-nitrobenzoico (8,5 g, 194 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió bicarbonato sódico (5 g, 58,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió dimetilsulfato (4,5 ml, 44,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo de color amarillo se trituró en metanol caliente. El sólido se aisló por filtración, se lavó con MeOH y se secó al vacío para obtener el compuesto del título.

35 **Etapa D: 4-(Alilamino)-3-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-nitrobenzoato de metilo:**



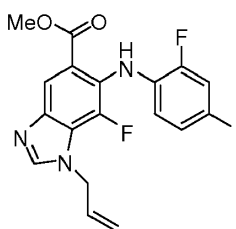
40 Una suspensión de 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-nitrobenzoato de metilo (3,9 g, 8,62 mmol) y alilamina (3,5 ml, 43 mmol) en una mezcla de THF (10 ml), MeOH (10 ml) y H₂O (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión de color amarillo se filtró y se lavó con hexano para retirar el exceso de alilamina. El sólido resultante se secó al vacío para obtener el compuesto del título.

Etapa E: 4-(Alilamino)-5-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoato de metilo:



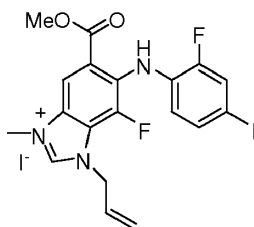
5 Una suspensión de 4-(alilamino)-3-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-nitrobenzoato de metilo y cloruro de amonio (4,42 g, 79 mmol) en una mezcla de MeOH (20 ml) y dioxano (20 ml) se calentó hasta que se convirtió en una solución transparente. Se añadió polvo de hierro (4,42 g, 79 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título.

10 **Etapa F: 1-Alil-7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo:**



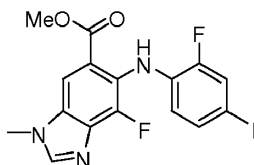
15 Una suspensión agitada de 4-(alilamino)-5-amino-3-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoato de metilo (3,4 g, 7,4 mmol) y acetato de formamida (3,8 g, 36,4 mmol) en metanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (30 ml) y agua (30 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título.

20 **Etapa G: Yoduro de 3-alil-4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxicarboni-1-metil-3H-benzoimidazol-1-io de metilo:**



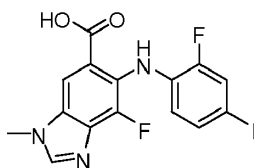
25 Una mezcla de 1-alil-7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (2,67 g, 5,7 mmol), acetonitrilo (10 ml) y yodometano (5,5 ml, 83 mmol) se agitaron a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se colocó a presión reducida para retirar el exceso de yodometano. El material en bruto se vertió en éter y el sólido se aisló por filtración. El sólido de color pardo se secó al vacío para obtener el compuesto del título.

30 **Etapa H: 4-Fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo:**



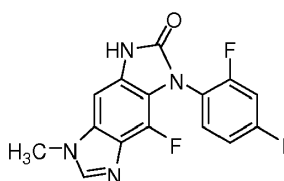
35 Una mezcla de yoduro de 3-alil-4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxicarboni-1-metil-3H-benzoimidazol-1-io de metilo, trifenilo fosfina (0,62 g, 2,5 mmol), *tetraquis* paladio (0,47 g, 0,48 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió a -10 °C. Se añadió gota a gota pirrolidina (0,65 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con una mezcla de Hexano/Éter (9/1) y se aisló por filtración.

40

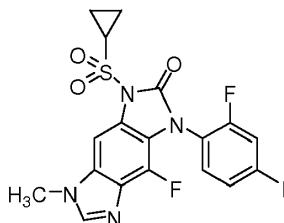
Etapa I: Ácido 4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico:

- 5 Se disolvió 4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (2,15 g, 4,8 mmol) en una mezcla de THF (30 ml), MeOH (10 ml) y H₂O (5 ml) y se añadió LiOH (1,16 g, 4,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y se añadió HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título.

10

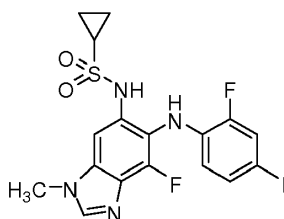
Etapa J: 1-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-5-metil-benzoimidazo[6,5-d]imidazol:

- 15 Una mezcla de ácido 4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (0,52 g, 1,2 mmol), DPPA (0,52 ml, 2,4 mmol) y trietilamina (1 ml, 06,0 mmol) se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc y hexano produciendo el compuesto del título.

20 Etapa K: 1-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-5-metil-benzoimidazo[6,5-d]imidazol de 3-ciclopropano-sulfona-mida:

- 25 El compuesto previo (Etapa J) (50 mg, 0,117 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota LiHMDS (0,117 ml, 0,117 mmol) seguido de la adición de HMPA (0,5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió cloruro de ciclopropilsulfonilo (0,013 ml, 0,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc y hexano produciendo el compuesto del título.

30

Etapa L: N-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)ciclopropanosulfonamida:

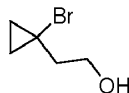
35

- El compuesto previo (Etapa K) (26 mg, 0,049 mmol), trimetilsilanolato potásico (21 mg, 0,149 mmol) disuelto en THF (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera (3 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc y hexano produciendo el compuesto del título.

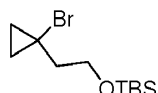
40

Ejemplo 2: N-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(2-hidroxi)etil)ciclopropano-1-sulfonamida:**Etapa A: 2-(1-bromociclopropil)etanol:**

5

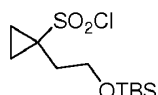


10 A una solución de dietil cinc puro (3,3 ml, 3,977 g, 30 mmol) en 100 ml de DCM anhidro, se le añadió muy lentamente gota a gota ácido trifluoroacético (2,31 ml, 3,4188 g, 30 mmol) a 0 °C. (Precaución: Violento desprendimiento de gas, ¡reacción exotérmica!). Después de la finalización de la adición de TFA, la suspensión se agitó durante 20 min a la misma temperatura, seguido de la adición de diyodometano (2,45 ml, 8,134 g, 30,4 mmol). Se agitó adicionalmente a 0 °C durante 20 min, y después se añadió una solución de 3-bromobut-3-en-1-ol (1 ml, 1,523 g, 10,1 mmol) en 10 ml de DCM a la misma temperatura. Después de que se finalizara la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se inactivó con 100 ml de MeOH y 40 ml de salmuera, y se agitó adicionalmente durante 30 min. Los disolventes se redujeron, y el residuo se extrajo usando CHCl₃ / NH₄Cl ac. Las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y agua, y el disolvente se retiró para dar 2-(1-bromociclopropil)-etanol de pureza suficiente (1,6564 g, 100 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 3,90-3,83 (t, 2H), 1,91-1,87 (t, 2H), 1,71 (s, 1H, a), 1,14-1,09 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H).

20 Etapa B: 2-(1-bromociclopropil)etoxi)(terc-butil)dimetilsilano:

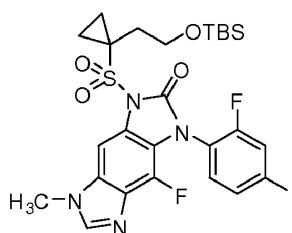
25 A una solución del alcohol ciclopropílico (Etapa A) (1,303 g, 7,95 mmol) en 30 ml de DCM anhidro, se le añadió piridina anhidra (1,2 ml, 1,1736 g, 14,8 mmol), TBSOTf (2,7 ml, 3,1077 g, 11,76 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajo con CHCl₃ / salmuera y la fracción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

30

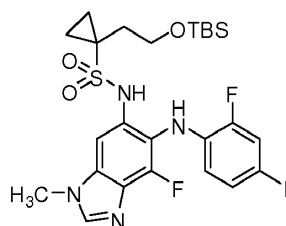
Etapa C: Cloruro de 1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropano-1-sulfonilo:

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

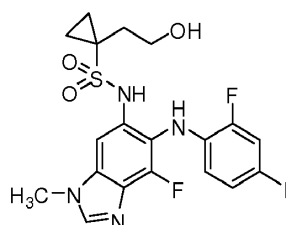
40

45 Etapa D: 1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-1-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-5-metil-benzoimidazo[6,5-d]imidazolciclopropano-3-sulfonamida:

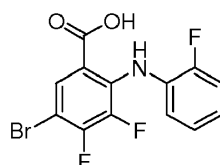
50 De acuerdo con el ejemplo 1 (etapa K), se hizo reaccionar 1-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-5-metil-benzoimidazo[6,5-d]imidazol (81 mg, 0,19 mmol) con el cloruro de ciclopropilsulfonilo (162 mg, 0,38 mmol) preparado en la etapa C para obtener el producto del título (46,6 mg, 36 %). *m/z* = 687 [M-1].

Etapa E: 1-(2-(Terc-butildimetilsililoxi)etil)-N-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)ciclopropano-1-sulfonamida:

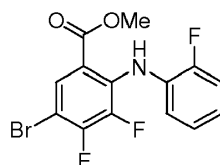
5 De acuerdo con el ejemplo 1 (etapa L), se hizo reaccionar el compuesto previo (46,6 mg, 0,067 mmol) con trimetilsilanolato potásico (26 mg, 0,230 mmol) en THF (1,5 ml) para obtener el compuesto del título (39 mg, 87 %).

Etapa F: N-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

15 Se disolvió 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-N-(4-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)ciclopropano-1-sulfonamida (39 mg, 0,06 mmol) en THF (0,5 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso (1,2 N, 0,5 ml) a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante dos horas, se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando MeOH/CHCl₃ (1/9) produciendo el compuesto del título (27 mg, 83 %). *m/z* = 549 [M+1].

Ejemplo 3: N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:**Etapa A: Ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoico:**

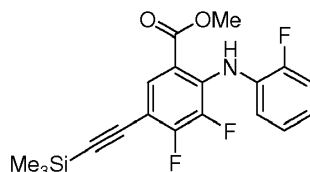
25 A una solución de 2-fluoroanilina (4,27 ml, 44,3 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C, se le añadió gota a gota LiHMDS (66,6 ml, 1 M en THF, 66,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una solución de ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico (5,63 g, 22,2 mmol) en THF (40 ml) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 h. La mezcla se concentró, se inactivó con una solución de HCl al 10 % (70 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. La purificación mediante la trituración con CH₂Cl₂ en ebullición dio 4,40 g (57 %) de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoico en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa B: 5-Bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoato de metilo:

40 A una solución de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoico (3,0 g, 8,67 mmol) en una mezcla de THF (15 ml) y MeOH (5 ml), se le añadió (trimetilsilil)diazometano (5,63 ml, 2 M en Hexanos, 11,3 ml). Después de agitar durante 4 h, la reacción se interrumpió con AcOH y se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para dar 2,83 g (91 %) de 5-

bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa C: 3,4-Difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo:

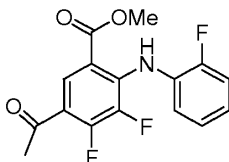


5

Una mezcla de 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoato de metilo (2,70 g, 7,50 mmol), trimetilsililacetileno (1,23 ml, 8,63 mmol), CuI (143 mg, 0,75 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (526 mg, 0,75 mmol) e *i*-Pr₂NH (2,12 ml, 15,0 mmol) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 5:95) produjo 2,40 g (85 %) de 3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color castaño.

10

15 Etapa D: 5-Acetil-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoato de metilo:

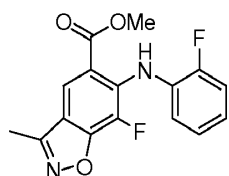


20

A una suspensión de 3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo (1,20 g, 3,18 mmol) en acetona acuosa al 85 % (40 ml), se le añadieron HgSO₄ (943 mg, 3,18 mmol) y H₂SO₄ (0,33 ml, 6,36 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con H₂O (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 10:90) produjo 832 mg (81 %) de 5-acetil-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

25

Etapa E: 7-Fluoro-6-(2-fluorofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo:



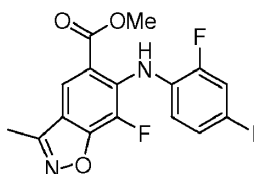
30

A una solución de oxima de acetona (3,17 g, 43,3 mmol) en THF (40 ml), se le añadió *t*-BuOK (43,3 ml, 1 M en THF, 43,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se enfrió a -78 °C. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 5-acetil-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoato de metilo (4,0 g, 12,4 mmol) en THF (70 ml). Después de agitar a -78 °C durante 15 min, la reacción se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Al aceite resultante se le añadió una mezcla de una solución al 5 % de HCl (100 ml) y MeOH (100 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró hasta la mitad del volumen y se diluyó con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 2,84 g (72 %) de 7-fluoro-6-(2-fluorofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

35

40

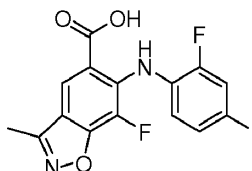
Etapa F: 7-Fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo:



45

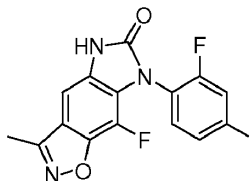
5 A una suspensión de 7-fluoro-6-(2-fluorofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (2,84 g, 8,93 mmol) en DMF (50 ml), se le añadieron N-yodosuccinimida (3,01 g, 13,4 mmol) y TFA (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 3,77 g (95 %) de 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color castaño.

10 **Etapa G: Ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico:**



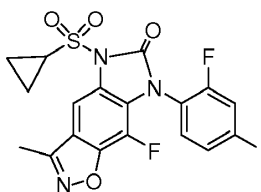
15 A una solución de 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxilato de metilo (3,77 g, 8,49 mmol) en una mezcla de THF (200 ml) y H₂O (100 ml) se le añadió una solución de LiOH (1,20 g, 50 mmol) en H₂O (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se concentró, se acidificó con una solución 1 M de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3,09 g (95 %) de ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 **Etapa H: 8-Fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol:**



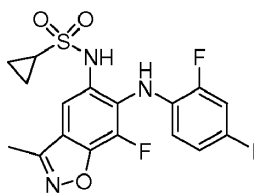
25 A una suspensión de ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (3,09 g, 8,08 mmol) en tolueno (100 ml), se le añadió trietilamina (3,37 ml, 24,2 mmol) y difenilfosforil azida (2,18 ml, 10,1 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 75:25) produjo 2,06 g (60 %) de 8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol en forma de un sólido de color castaño.

30 **Etapa I: 3-(Ciclopropanosulfonyl)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol:**



35 A una solución de 8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol (200 mg, 0,47 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (0,52 ml, 1 M en THF, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 10 min. A la reacción se le añadió cloruro de ciclopropilsulfonylo (99 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 222 mg (89 %) de 3-(ciclopropanosulfonyl)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol en forma de un sólido de color blanco.

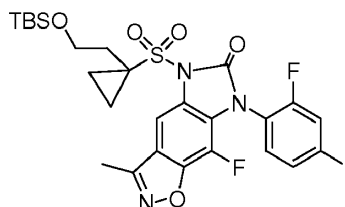
40 **Etapa J: N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:**



5 A una solución de 3-(ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol (139 mg, 0,26 mmol) en THF (15 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (101 mg, 0,78 mmol). La solución turbia
 10 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 50:50) produjo 121 mg (92 %) de N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,74 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 6,60 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

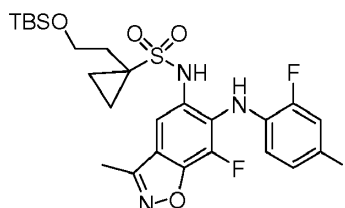
Ejemplo 4: 1-(2-hidroxietil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida:

15 **Etapa A: 3-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol:**



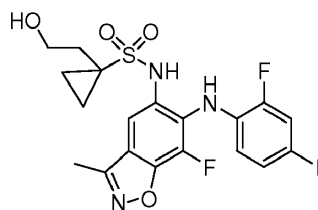
20 A una solución de 8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol (ejemplo 3, etapa H) (150 mg, 0,35 mmol) en THF (15 ml) a -78°C , se le añadió LiHMDS (0,39 ml, 1 M en THF, 0,39 mmol). La mezcla de
 25 reacción se agitó a -78°C durante 30 min y se añadió cloruro de 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropano-1-sulfonilo (144 mg, 0,48 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se
 30 extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 10:90) produjo 43 mg (18 %) de 3-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol en forma de un aceite de color amarillo claro.

30 **Etapa B: 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida:**



35 A una solución de 3-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol (43 mg, 0,062 mmol) en THF (5 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (40 mg, 0,31 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió
 40 con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 22 mg (53 %) de 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida en forma de una pasta de color amarillo claro.

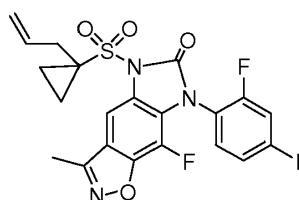
45 **Etapa C: 1-(2-hidroxietil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida:**



5 A una solución de 1-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida (20 mg, 0,030 mmol) en THF (2 ml), se le añadió HCl (0,10 ml, 1,2 N en H₂O, 0,12 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 75:25) produjo 10 mg (61 %) de 1-(2-hidroxi)etil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,75 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,84 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 4, 8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,58 (s, 1H).

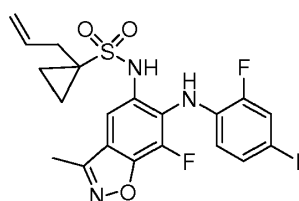
15 **Ejemplo 5: 1-(2,3-dihidroxi)propil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida**

15 **Etapa A: 3-(alil)ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol:**



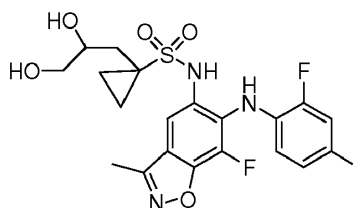
20 A una solución de 8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol (ejemplo 3, etapa H) (300 mg, 0,70 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (0,77 ml, 1 M en THF, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió cloruro de 1-alilciclopropano-1-sulfonilo (253 mg, 1,40 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 3 días. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml).
25 La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 109 mg (27 %) de 3-(alil)ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol en forma de un sólido de color blanco.

30 **Etapa B: 1-alil-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida:**



35 A una solución de 3-(alil)ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol (133 mg, 0,23 mmol) en THF (10 ml) se añadió trimetilsilanolato potásico (36 mg, 0,28 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 5 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 50:50) produjo 53 mg (63 %) de 1-alil-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida en forma de una pasta de color amarillo claro.
40

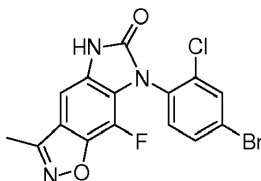
Etapa C: 1-(2,3-dihidroxi)propil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida:



A una solución de 1-alil-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida (92 mg, 0,17 mmol) en THF (5 ml), se le añadieron N-óxido de N-metilmorporina (20 mg, 0,17 mmol) y tetraóxido de osmio (0,11 ml, 4 % en agua, 0,017 mmol). Después de agitar durante 16 h, la reacción se interrumpió con una solución de sulfito sódico (4 ml, 1 M) y EtOAc (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se separó. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90) produjo 56 mg (57 %) de 1-(2,3-dihidroxi-
 5 propil)-N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida en forma de una pasta de color morado claro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,90 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,57 (d, 1H), 6,57 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

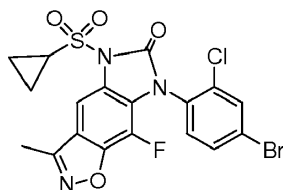
Ejemplo 6: N-(7-fluoro-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:

15 **Etapla A: 8-fluoro-1-(4-bromo-2-clorofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol:**

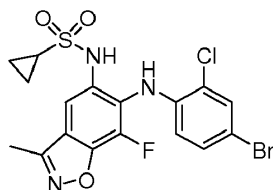


A una suspensión de ácido 7-fluoro-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el documento WO 2005/023759) (321 mg, 0,80 mmol) en tolueno (20 ml), se le añadió trietilamina (0,34 ml, 2,40 mmol) y difenilfosforil azida (0,35 ml, 1,61 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 75:25) produjo 259 mg (82 %) de 8-fluoro-1-(4-bromo-2-clorofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-
 20 d][d]isoxazol en forma de un sólido de color castaño.

25 **Etapla B: 3-(Ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(4-bromo-2-clorofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol:**



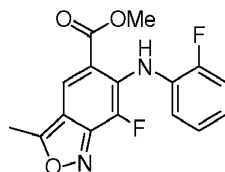
30 A una solución de 8-fluoro-1-(4-bromo-2-clorofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol (39 mg, 0,098 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (0,15 ml, 1 M en THF, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y se añadió cloruro de ciclopropilsulfonilo (28 mg, 0,20 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica
 35 combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 50:50) produjo 21 mg (43 %) de 3-(ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(4-bromo-2-clorofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol en forma de un sólido de color blanco.

Etapa C: N-(7-fluoro-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:

- 5 A una solución de 3-(ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(4-bromo-2-clorofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][d]isoxazol (21 mg, 0,042 mmol) en THF (3 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (16 mg, 0,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 75:25) produjo 20 mg (100 %) de N-(7-fluoro-
- 10 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,83 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 6,68 (dd, $J = 4, 8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 4, 8$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 9,68 (s, 1H).

Ejemplo 7: N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:

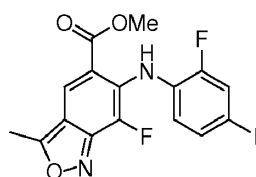
15

Etapa A: 7-Fluoro-6-(2-fluorofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxilato de metilo:

- 20 A una solución de 5-acetil-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)benzoato de metilo (ejemplo 3, etapa D) (1,50 g, 4,64 mmol) en una mezcla de acetona (36 ml) y H_2O (12 ml), se le añadió NaN_3 (452 mg, 6,96 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. La acetona se concentró y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un sólido de color amarillo. Al sólido se le añadió H_2O (24 ml) y la reacción se calentó a
- 25 reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con H_2O . El sólido resultante se secó a alto vacío con P_2O_5 a 65°C durante 24 h para dar 1,31 g (89 %) de 7-fluoro-6-(2-fluorofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

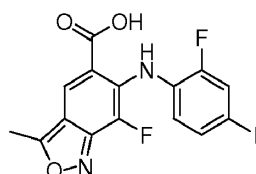
Etapa B: 7-Fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxilato de metilo:

30



- A una suspensión de 7-fluoro-6-(2-fluorofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxilato de metilo (1,31 g, 4,12 mmol) en DMF (40 ml), se le añadió N-yodosuccinimida (1,39 g, 6,17 mmol) y TFA (2,4 ml). Después de agitar a
- 35 temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 1,71 g (93 %) de 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo.

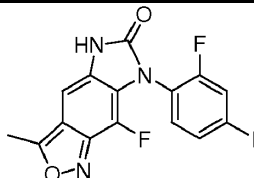
40

Etapa C: Ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxílico:

- 45 A una solución de 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxilato de metilo (214 mg,

0,48 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y H₂O (5 ml), se le añadió una solución de LiOH (57,5 mg, 2,40 mmol) en H₂O (2,4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se concentró, se acidificó con una solución 1 M de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 184 mg (100 %) de ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color naranja.

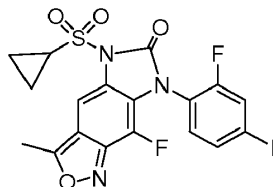
Etapa D: 8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][c]isoxazol:



10 A una suspensión de ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxílico (184 mg, 0,48 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió trietilamina (0,20 ml, 1,44 mmol) y difenilfosforil azida (0,21 ml, 0,96 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 75:25) produjo 132 mg (64 %) de 8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][c]isoxazol en forma de un sólido de color castaño.

15

Etapa E: 3-(ciclopropanosulfonyl)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][c]isoxazol:

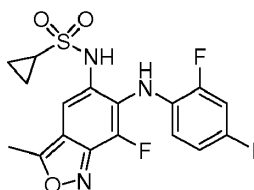


20 A una solución de 8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][c]isoxazol (124 mg, 0,29 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (0,35 ml, 1 M en THF, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y se añadió cloruro de ciclopropilsulfonyl (61 mg, 0,44 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 122 mg (79 %) de 3-(ciclopropanosulfonyl)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][c]isoxazol en forma de un sólido de color amarillo.

25

Etapa F: N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:

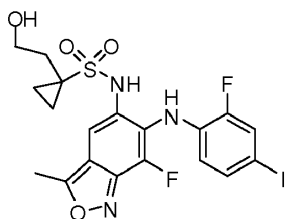
30



A una solución de 3-(ciclopropanosulfonyl)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][c]isoxazol (120 mg, 0,23 mmol) en THF (15 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (87 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 50:50) produjo 106 mg (92 %) de N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-il)ciclopropanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,73 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 6,65 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 9,39 (s, 1H).

35

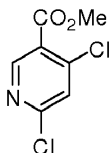
40

Ejemplo 8: N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

5 Este compuesto se sintetizó a partir de 8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzoimidazol[6,5-d][c]isoxazol de acuerdo con el ejemplo 4 (etapa A, B y C).

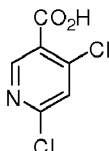
Ejemplo 9: N-(7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida:

10

Etapa A: 4,6-Dicloronicotinato de metilo:

15 A una suspensión de 4,6-dihidroxinicotinato de metilo (19,99 g, 118,3 mmol) en 100 ml POCl₃, se le añadió gota a gota NEt₃ (15,2 ml) a 0 °C durante un periodo de 20 min. La suspensión espesa se calentó a temperatura ambiente y después a 80 °C durante 3 h con agitación. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h más. La mezcla se vertió en 1,5 l de hielo picado, se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se filtró sobre sílice usando DCM para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (19,2 g, 79 %). F_r (EtOAc/Hexanos 1: 1) = 0,55. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,82 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

20

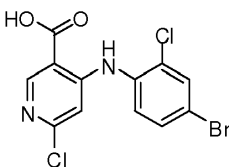
Etapa B: Ácido 4,6-dicloronicotínico:

25 A una solución de 4,6-dicloronicotinato de metilo en una mezcla de THF (400 ml), MeOH (100 ml) y H₂O (100 ml), se le añadió una solución de NaOH (10 g) en 40 ml H₂O. La mezcla se agitó durante 40 min a temp. ambiente. Después, los disolventes se redujeron y se acidificó con HCl conc. a un pH de aproximadamente 2. Se extrajo usando una mezcla de Et₂O/EtOAc y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Los disolventes se retiraron y el residuo se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,3 g, 69 %). F_r (CHCl₃/MeOH 10:1) = 0,85. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 8,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

30

Etapa C: Ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-6-cloronicotínico:

35

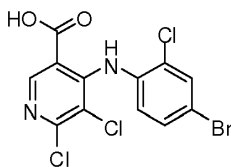


40 A una solución de 2-cloro-4-bromoanilina (6,776 g, 33,1 mmol) en 50 ml de THF anhidro, se le añadió LHMDs (50 ml, 50 mmol, 1 M/THF) durante un periodo de 15 min a -78 °C. Se agitó durante 30 min más, después se añadió gota a gota una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (3 g, 15,7 mmol) en 50 ml de THF. Después de finalizarse la adición, se dejó calentar gradualmente la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas más. La mezcla se inactivó con H₂O y se añadió HCl 1 N (pH 0-1) seguido de salmuera. Se extrajo usando THF y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se retiró y el producto en bruto sólido se suspendió en 200 ml de EtOAc. La suspensión se calentó con agitación a la temperatura de reflujo durante 5 min. Se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con EtOAc y se secó a 50 °C durante 5 h en una bomba de vacío de aceite para

45

obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,05 g, 72 %). F_r ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1) = 0,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- D_6): δ = 10,12 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62-7,57 (dd, 1H), 7,55-7,48 (dd, 1H), 6,67 (s, 1H).

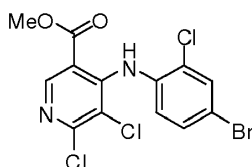
5 **Etapa D: Ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico:**



10 A una suspensión espesa de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-6-cloronicotínico (13,25 g, 36,8 mmol) en 350 ml de DMF, se le añadió NCS (4,94 g, 37 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Dado que la reacción no finalizó (control de RMN), se añadieron 1,987 g más de NCS y la mezcla se agitó durante 18 h, hasta que la reacción fue hasta la finalización. La mezcla se vertió en una solución de 20 g metabisulfito sódico en H_2O (1 l) y la suspensión espesa se apoyó durante 30 min. Se filtró, y el precipitado se lavó con agua, después con hexanos y se secó en una bomba de vacío de aceite a 50 °C durante 24 horas para obtener el compuesto deseado

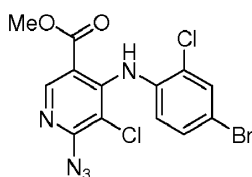
15 en forma de un sólido de color blanco (13,11 g, 90 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- D_6): δ = 9,90 (s, a, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43-7,42 (dd, 1H), 6,99-6,97 (dd, 1H).

Etapa E: 4-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotinato de metilo:



20 A una suspensión de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico (4,3975 g, 11,2 mmol) en una mezcla 70 ml de MeOH y 70 ml de tolueno, se le añadió TMS-diazometano (10 ml, 20 mmol, 2 M/hexanos) en porciones pequeñas a temperatura ambiente a temperatura ambiente. Al final de la adición, la suspensión se convirtió en una solución, y después se formó de nuevo un precipitado. La suspensión se diluyó con hexanos y se filtró. Y el precipitado se lavó con hexanos y se secó al vacío para obtener el compuesto del título 3,03 g (66 %). F_r (EtOAc/Hexanos 1:3) = 0,5. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- D_6): δ = 9,29 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, 1H), 7,45-7,40 (dd, 1H), 7,05-7,03 (d, 1H), 3,65 (s, 3H).

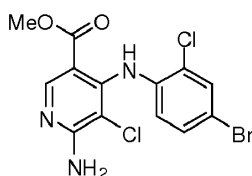
30 **Etapa F: 6-Azido-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotinato de metilo:**



35 Se suspendió 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotinato de metilo (1,690 g, 4,14 mmol) en 30 ml de DMF y la suspensión se calentó hasta que todo se convirtió en una solución. Se enfrió a temperatura ambiente y a la solución se le añadió azida sódica sólida (0,533 g, 8,2 mmol). La solución de color amarillo se agitó durante 17 h a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y hexanos y se secó en una bomba de vacío de aceite a 50 °C durante 2 h para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (1,5422 g, 90 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 9,85 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, 1H), 7,46-7,40 (dd, 1H), 6,95-6,90 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

40

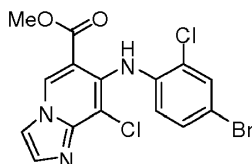
Etapa G: 6-Amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotinato de metilo:



45 A una suspensión de 6-azido-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotinato de metilo (316 mg, 0,76 mmol) en una

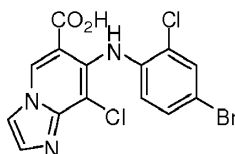
mezcla de DCM (6 ml) y AcOH (2 ml), se le añadió polvo de Zn (255 mg, 3,9 mmol) en porciones pequeñas. Después de finalizar la adición, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla se vertió en EtOAc (30 ml), se lavó con H₂O, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Las fracciones orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y los disolventes se retiraron y el producto se secó en una bomba de vacío de aceite (246 mg, 83 %). F_r (CHCl₃/MeOH 30:1) = 0,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆): δ=9,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70-7,70 (d, 1H), 7,38-7,36 (dd, 1H), 7,1 (s, 1H, a), 6,68-6,67 (d, 1H), 3,76 (s, 3H).

Etapa H: 7-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo:



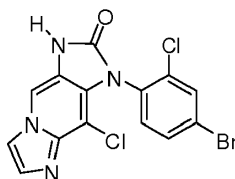
A una suspensión de 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotinato de metilo (966 mg, 2,48 mmol) en 13 ml de DMF, se le añadió cloroacetaldehído (solución ac. al 50 %, 0,32 ml, 396 mg, 2,52 mmol) y la mezcla se calentó en un recipiente cerrado a 80 °C durante 3 h. La solución de color oscuro se enfrió a temperatura ambiente y el DMF se retiró por destilación al vacío. El residuo se disolvió en THF y purificó directamente por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos 10:1 + 2 % de TEA) que proporcionó el producto deseado (638 mg, 62 %). F_r (EtOAc/Hexanos 10:1) = 0,4. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-D₃): δ = 9,16 (s, 1H), 7,86-7,85 (d, 1H), 7,54-7,53 (d, 1H), 7,50-7,48 (d, 1H), 7,19-7,17 (dd, 1H), 6,51-6,50 (d, 1H), 3,82 (s, 3H).

Etapa I: Ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico:

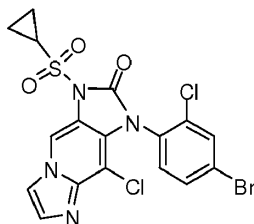


A una solución de 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (366 mg, 0,81 mmol) en una mezcla de MeOH (30 ml) y THF (10 ml), se le añadieron 10 ml de una solución ac. 1 M de NaOH y la solución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se redujeron al vacío y se extrajo usando HCl 1 M / EtOAc / THF. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄ y los disolventes se retiraron al vacío para dar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional (200 mg, 62 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆): δ = 9,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69-7,68 (d, 1H), 7,35-7,33 (dd, 1H), 6,67-6,65 (d, a, 1H).

Etapa J: 3-(4-Bromo-2-clorofenil)-4-cloro-1H-diimidazo[1,2-a:4',5'-d]piridin-2(3H)-ona:



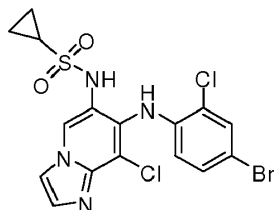
A una suspensión de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (152 mg, 0,35 mmol) (sal HCl) en 5 ml de EtOAc, se le añadió NEt₃ (0,14 ml, 102 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min hasta que la suspensión se convirtió en una solución. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se secó en una bomba de vacío de aceite. Este residuo se suspendió en 4,5 ml de tolueno anhidro y se sometió a ultrasonidos durante 1 min. Se añadió DPPA (0,1 ml, 124 mg, 0,44 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo con agitación en atmósfera de argón a una temperatura de baño de aceite de 125 °C durante 5 h. La suspensión inicial se convirtió en una solución de color oscuro después de aproximadamente 30 min de calentamiento, y después se formó un precipitado después de un tiempo de reacción de 30 min más. Después de 5 h la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los materiales volátiles se retiraron al vacío. El residuo de color oscuro se lavó con Et₂O (sometido a ultrasonidos) y se secó de nuevo en una bomba de vacío de aceite. El producto en bruto se usó sin purificación para la siguiente etapa en el mismo recipiente de reacción. F_r (CHCl₃/MeOH 4:1) = 0,5

Etapa K: 3-(4-Bromo-2-clorofenil)-4-cloro-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-diimidazo[1,2-a:4',5'-d]piridin-2(3H)-ona:

- 5 A una solución del producto en bruto (Etapa J) en 3 ml de THF anhidro, se le añadió LHMDs (0,4 ml, 0,4 mmol, 1 M/THF) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió la ciclopropilsulfonamida pura (83 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La mezcla se inactivó con salmuera, se diluyó con H₂O y se extrajo usando una mezcla de EtOAc/THF (3:1). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. La cromatografía en columna posterior (EtOAc al 100 %) dio el producto del título en forma de un aceite de color pardo (36 mg, 20 % durante las 2 últimas etapas). Fr (EtOAc al 100 %) = 0,35. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-D₃): δ = 8,80 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86-7,85 (d, 1H), 7,68-7,66 (dd, 1H), 7,60-7,58 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,23-1,15 (m, 2H).

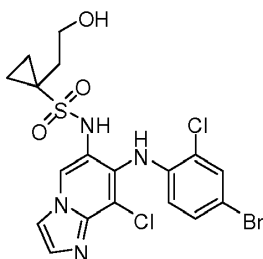
Etapa L: N-(7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida:

15



- A una solución de N-(7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida (25 mg, 0,05 mmol), se le añadió KOTMS sólido (21 mg, 0,16 mmol) y la solución turbia se agitó a 40 °C durante 2,5 h. Se interrumpió con NH₄Cl acuoso, se extrajo con EtOAc y se secó con Na₂SO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (CHCl₃/MeOH 20:1) para dar el compuesto del título en forma de una pasta de color pardo (11 mg, 47 %). Fr (CHCl₃/MeOH 15:1) = 0,25. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,46 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56-7,55 (d, 1H), 7,18-7,16 (dd, 1H), 6,30-6,29 (d, 1H), 6,45 (s, a, 1H), 6,10 (s, a, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 1,13-1,10 (m, 2H), 1,00-0,93 (m, 2H).

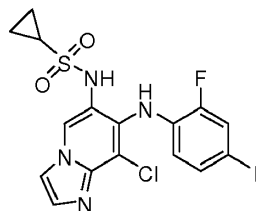
25

Ejemplo 10: N-(7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

30

Este compuesto se sintetizó a partir de 3-(4-bromo-2-clorofenil)-4-cloro-1-(ciclopropilsulfonil)-1H-diimidazo[1,2-a:4',5'-d]piridin-2(3H)-ona (véase ejemplo 9) de acuerdo con el ejemplo 4 (etapa A, B y C). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,87 - 0,98 (m, 2 H) 1,11 - 1,24 (m, 2 H) 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 3,35 (s, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 6,46 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 2,28 Hz, 1 H) 7,54 - 7,67 (m, 1 H) 7,95 (d, J = 1,45 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H). *m/z* = 519 [M-1].

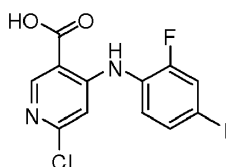
35

Ejemplo 11: N-(8-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida:

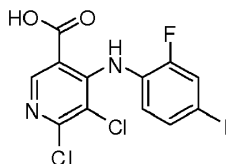
- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 6-amino-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo: (véase a continuación) de acuerdo con el ejemplo 9 (de la etapa H hasta la L).

6-Amino-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo:

- 10 **Etapa A: Ácido 6-dicloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotínico:**

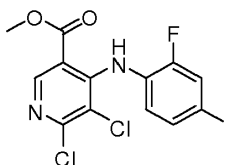


- 15 A una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (11,3 g, 50,3 mmol) en 85 ml de THF anhidro, se le añadió LiHMDS (83 ml, 83 mmol, 1 M/THF) durante un periodo de 30 min a -78 °C. Se agitó durante 30 min más, después se añadió gota a gota una solución de 4,6-dicloronicotinato de metilo (etapa B, ejemplo 9) (5,00 g, 26,2 mmol) en 85 ml de THF. Después de finalizar la adición, se dejó calentar gradualmente la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h más. Se interrumpió con H₂O, después se añadió HCl 1 N a (pH = 1) seguido de salmuera. Se extrajo usando THF y se secó con Na₂SO₄. Los disolventes se retiraron y el sólido en bruto se suspendió en 300 ml de EtOAc. La suspensión se calentó con agitación a la temperatura de reflujo durante 5 min. Se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con EtOAc y se secó a 50 °C durante 5 h en una bomba de vacío de aceite.
- 20

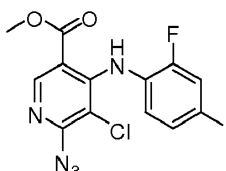
Etapa B: Ácido 5,6-dicloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotínico:

- 25 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 6-dicloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotínico (8,1 g, 23,5 mmol) de acuerdo con el ejemplo 9, etapa D. Se obtuvo el compuesto del título.

- 30 **Etapa C: 5,6-Dicloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo:**



- 35 Este compuesto se sintetizó a partir del ácido 5,6-dicloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotínico (3,00 g, 7,64 mmol) de acuerdo con el ejemplo 9, etapa E.

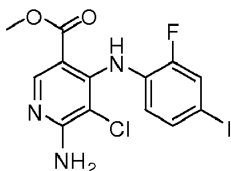
Etapa D: 6-Azido-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo:

40

Este compuesto se sintetizó a partir de 5,6-dicloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo (2,9 g, 6,5 mmol) de acuerdo con el ejemplo 9, etapa F.

Etapa E: 6-Amino-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo:

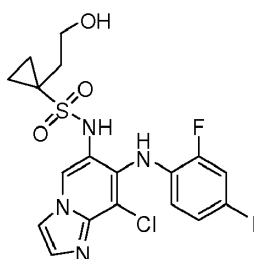
5



Este compuesto se sintetizó a partir de 6-azido-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo (2,65 g, 5,9 mmol) de acuerdo con el ejemplo 9, etapa G.

10

Ejemplo 12: N-(8-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

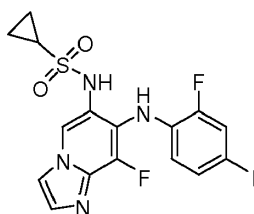


15

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 4 (etapa A, B y C) partiendo de 4-cloro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-diimidazo[1,2-a:4',5'-d]piridin-2(3H)-ona (Ejemplo 10). $m/z = 549$ [M-1]⁻. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 2 H) 1,12 - 1,24 (m, 2 H) 2,02 (t, J = 6,63 Hz, 2 H) 3,69 (t, J = 6,63 Hz, 2 H) 6,43 (t, J = 8,71 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,50 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J = 10,68, 1,76 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

20

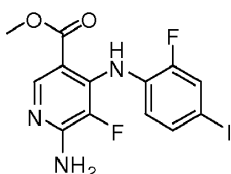
Ejemplo 13: N-(8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida:



25

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 9 (de la etapa H hasta la L) partiendo de 6-amino-5-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo (véase a continuación).

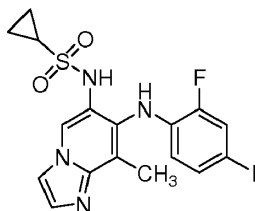
6-Amino-5-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo:



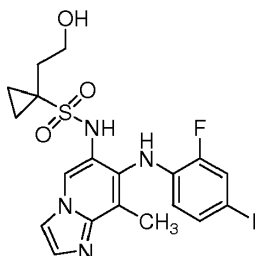
30

A una solución de 6-amino-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo (2,0 g, 4,74 mmol) (Ejemplo 11, etapa E) en una mezcla de MeOH/agua (1/1) (20 ml) se le añade selectfluor (1,6 g, 4,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC (fase inversa) para obtener el compuesto del título.

35

Ejemplo 14: N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida:

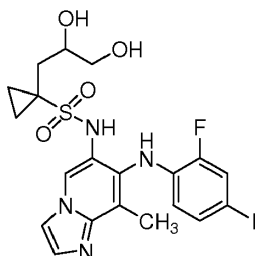
5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 9 (de la etapa C hasta la L) partiendo de 4,6-dicloro-5-metilnicotinato de metilo (Journal of Heterocyclic Chemistry (1999), 36(4), 953-957). $m/z = 485$ [M-1]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,69 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

10 Ejemplo 15: N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiethyl)ciclopropano-1-sulfonamida

15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 4 (etapa A, B y C) partiendo de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-diimidazo[1,2-a:4',5'-d]piridin-2(3H)-ona.

Ejemplo 16: 1-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropano-1-sulfonamida

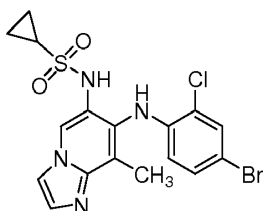
20



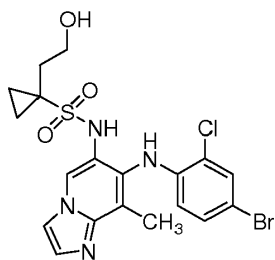
25 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 5 (etapa A, B y C) partiendo de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-metil-1H-diimidazo[1,2-a:4',5'-d]piridin-2(3H)-ona. $m/z = 559$ [M-1]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,97 (m, 4H), 1,60 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 6,16 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

Ejemplo 17: N-(7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida

30

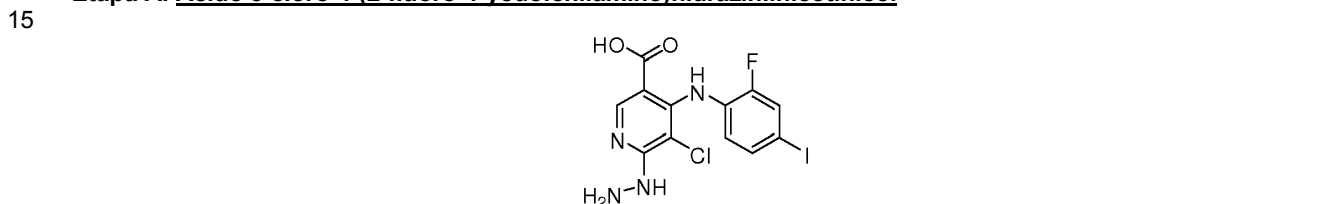


35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 9 (de la etapa C hasta la L) partiendo de 4,6-dicloro-5-metilnicotinato de metilo (Journal of Heterocyclic Chemistry (1999), 36(4), 953-957) $m/z = 454$ [M-1]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,78 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 6,29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

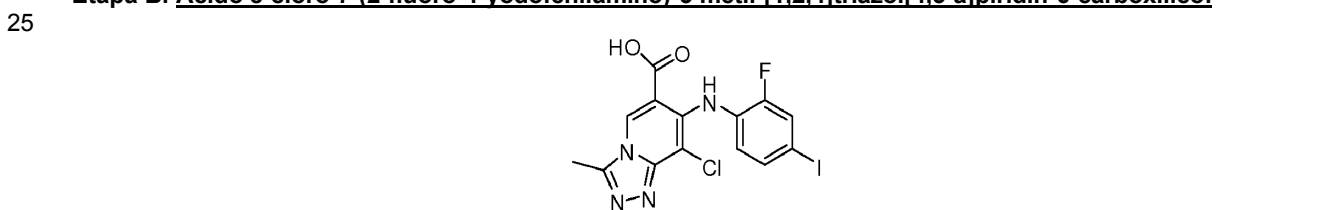
Ejemplo 18: N-(7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida

5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 4 (etapa A, B y C) partiendo de 3-(4-bromo-2-clorofenil)-4-metil-1H-diimidazo[1,2-a:4',5'-d]piridin-2(3H)-ona. $m/z = 499 [M-1]^-$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,88 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 6,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

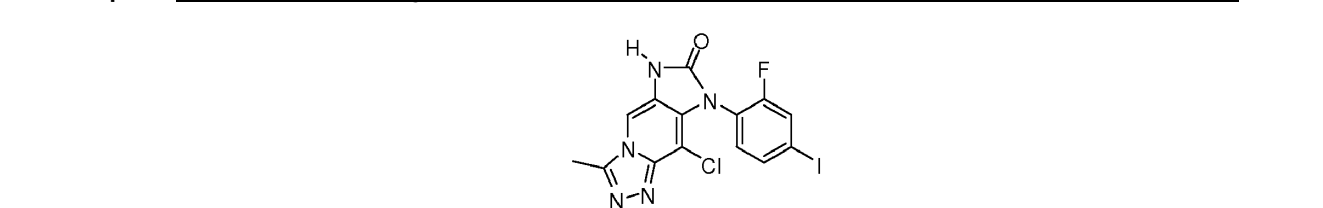
10 **Ejemplo 19 (no reivindicado): N-(8-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-[1,2,4]diazol[4,3-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida:**

Etapa A: Ácido 5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)hidrazinilnicotínico:

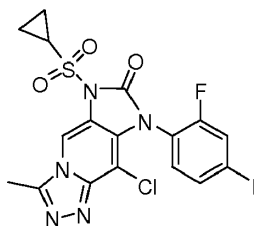
20 Se añadió hidrazina monohidrato (0,2 ml, 4,12 mmol) a una solución de 6-amino-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)nicotinato de metilo (ejemplo 10, etapa A, B y C) (2 g, 4,5 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,00 ml). Después de agitar a 90 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto se lavó con DCM para obtener el material del título.

Etapa B: Ácido 8-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-carboxílico:

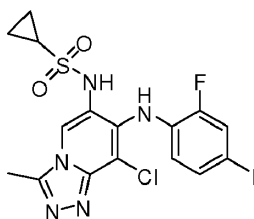
30 Se añadió acético anhídrido (0,95 mmol) a una solución de ácido 5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-hidrazinilnicotínico (0,4 g, 0,95 mmol) y trietilamina (1,9 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 10 min más y se añadió POCl₃ (0,95 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ y se agitó durante 20 min. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna.

Etapa C: 9-cloro-8-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6H-imidazo[4,5-d][1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7(8H)-ona:

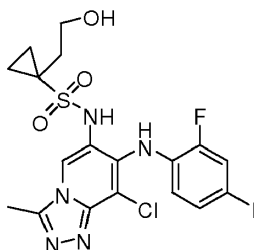
40 Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 3, etapa H a partir de 9-cloro-8-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6H-imidazo[4,5-d][1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7(8H)-ona (0,34, 0,76 mmol) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa D: 9-cloro-6-(ciclopropilsulfonil)-8-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6H-imidazo[4,5-d][1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7(8H)-ona:

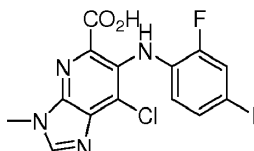
5 Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 3, etapa I a partir de 9-cloro-8-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6H-imidazo[4,5-d][1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7(8H)-ona (100 mg, 0,22 mmol) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa E: N-(8-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)ciclopropanosulfonamida:

15 Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 3, etapa J a partir de 9-cloro-6-(ciclopropilsulfonil)-8-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6H-imidazo[4,5-d][1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7(8H)-ona (98 mg, 0,18 mmol) para proporcionar el compuesto del título.

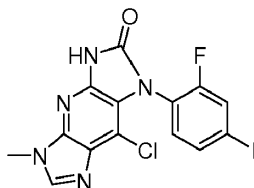
Ejemplo 20 (no reivindicado): N-(8-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-6-il)-1-(2-hidroxiethyl)ciclopropano-1-sulfonamida:

25 Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 4, etapa A, B y C a partir de 9-cloro-8-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6H-imidazo[4,5-d][1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-7(8H)-ona para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 21 (no reivindicado): N-(7-cloro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-3a,7a-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)ciclopropanosulfonamida:**Etapa A: Ácido 7-cloro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico:**

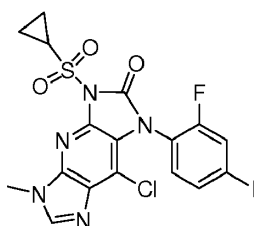
35 A una solución de 2-fluoro-4-yodo-anilina (2,9 g, 22,1 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C, se le añadió gota a gota LiHMDS (33,3 ml, 1 M en THF, 33,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una solución de ácido 6-bromo-7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (documento WO 2005/051906) (5,63 g, 10,1 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla se concentró, se inactiva con una solución al 10 % de HCl (70 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. La purificación mediante la trituración con CH₂Cl₂ en ebullición dio el compuesto del título.

40

Etapa B: 8-Cloro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-3,5-dihidroimidazo[4,5-b:4',5'-e]piridin-2(1H)-ona:

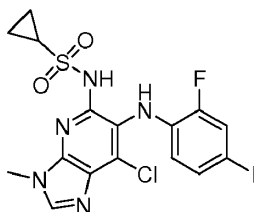
5 A una suspensión de ácido 7-cloro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (2,75 g, 6,16 mmol) en tolueno (80 ml), se le añadió trietilamina (2,57 ml, 18,5 mmol) y difenilfosforil azida (1,56 ml, 7,7 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

10 **Etapa C: 8-Cloro-3-(ciclopropilsulfonil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-3,4a,5,7a-tetrahidroimidazo[4,5-b:4',5'-e]piridin-2(1H)-ona:**



15 A una solución de 8-cloro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-3,5-dihidroimidazo[4,5-b:4',5'-e]piridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,36 mmol) en THF (6 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (0,54 ml, 1 M en THF, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y se añadió cloruro de ciclopropilsulfonilo (100 mg, 0,72 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La reacción se interrumpe con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

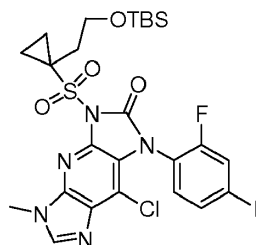
25 **Etapa D: N-(7-Cloro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-3a,7a-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)ciclopropanosulfonamida:**



30 A una solución de 8-cloro-3-(ciclopropilsulfonil)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-3,4a,5,7a-tetrahidroimidazo[4,5-b:4',5'-e]piridin-2(1H)-ona (79 mg, 0,144 mmol) en THF (5 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (55 mg, 0,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

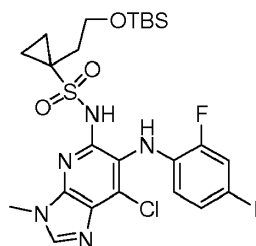
Ejemplo 22 (no reivindicado): N-(7-cloro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-3a,7a-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

Etapa A: 3-(1-(2-(*Terc*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropilsulfonil)-8-cloro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-3,4a,5,7a-tetrahidrodiimidazo[4,5-b:4',5'-e]piridin-2(1H)-ona:



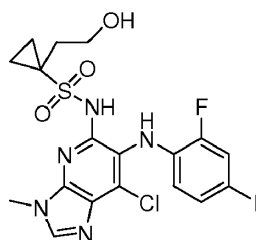
A una solución de 8-cloro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-3,5-dihidrodiimidazo[4,5-b:4',5'-e]piridin-2(1H)-ona (ejemplo 16, etapa B) (150 mg, 0,35 mmol) en THF (5 ml) a -78°C , se le añadió LiHMDS (0,39 ml, 1 M en THF, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y se añadió cloruro de 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropano-1-sulfonilo (144 mg, 0,48 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el producto deseado.

Etapa B: 1-(2-(*Terc*-butildimetilsililoxi)etil)-N-(7-cloro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-3a,7a-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida:



A una solución de 3-(1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropilsulfonil)-8-cloro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metil-3,4a,5,7a-tetrahidrodiimidazo[4,5-b:4',5'-e]piridin-2(1H)-ona (86 mg, 0,124 mmol) en THF (5 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (80 mg, 0,62 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el producto deseado.

Etapa C: N-(7-cloro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-3a,7a-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

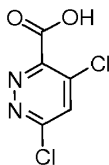


A una solución de 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-N-(7-cloro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metil-3a,7a-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)ciclopropano-1-sulfonamida (40 mg, 0,060 mmol) en THF (2 ml), se le añadió HCl (0,20 ml, 1,2 N en H_2O , 0,24 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

Ejemplo 23 (no reivindicado): N-(7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)ciclopropano-sulfonamida:

Etapa A: Preparación de ácido 4,6-dicloro-piridazin-3-carboxílico:

5

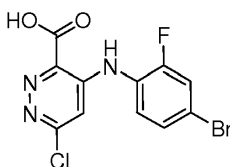


A una solución de 4,6-dicloro-piridazin-3-carboxilato de metilo (6,01 g, 29,03 mmol, documento WO 2004/031174) en THF (29 ml) a 0 °C, se le añadieron 29 ml de LiOH acuoso 1,0 M con agitación. La mezcla resultante se agitó continuamente a 0 °C durante 40 min y se controló mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó a pH 1-2 con HCl acuoso 1,0 M. El producto en bruto se suspendió entre las fases orgánicas y acuosas. Después de la filtración y se lavó con agua y hexano y se secó al vacío, obteniéndose el producto.

10

Etapa B: Ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-piridazin-3-carboxílico:

15



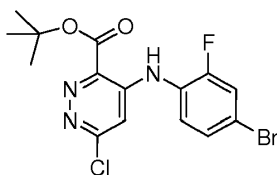
A la solución en agitación de 4-bromo-2-fluorofenilamina (3,15 g, 16,58 mmol) en THF (50 ml) en atmósfera de argón a -78 °C, se le añadió gota a gota LiHMDS (24,9 ml, 24,9 mmol, 1,0 M en hexano). Después de agitar durante una hora a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de ácido 4,6-dicloropiridazin-3-carboxílico (1,6 g, 8,29 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó continuamente durante 18 horas. La reacción se interrumpió por la adición de 5 ml de agua, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl acuoso 1,0 M a pH 1-2. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto.

20

25

Etapa C: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-piridazin-3-carboxílico:

30



A la solución en agitación de ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-piridazin-3-carboxílico (516 mg, 1,49 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente, se le añadió una solución de 2-*terc*-butil-1,3-diiisopropilisourea (1,49 g, 7,45 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10 % (20 ml x 2) y NaCl saturado (30 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de diclorometano y el sólido de color blanco resultante (subproducto de urea) se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

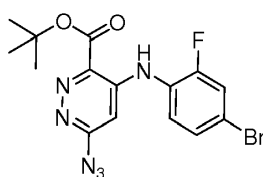
35

40

Etapa D: Éster *terc*-butílico del ácido 6-azido-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-piridazin-3-carboxílico:

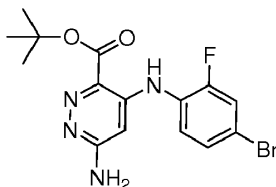
A una solución del éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-piridazin-3-carboxílico (300 mg, 0,74 mmol) en DMF (5 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente, se le añadió azida sódica

45



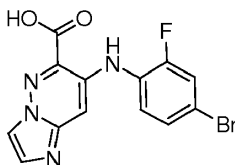
(96 mg, 1,48 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado (20 ml x 3) y NaCl saturado (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

5 **Etapa E: Éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-piridazin-3-carboxílico:**



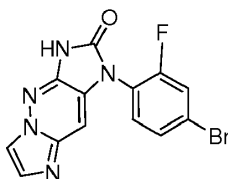
10 A la solución en agitación del éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-piridazin-3-carboxílico (122 mg, 0,30 mmol) en 5 ml de disolventes mixtos (3: 1 v/v, diclorometano / ácido acético), se le añadió polvo de cinc (98 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de tres horas, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado (30 ml x 3) y NaCl saturado (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

15 **Etapa F: Ácido 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico:**



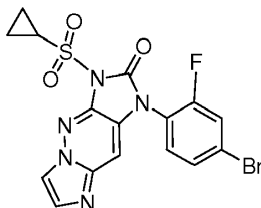
20 A una solución suspendida del éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-piridazin-3-carboxílico (61 mg, 0,16 mmol) en etanol (5 ml) en un reactor de bomba, se le añadió a temperatura ambiente cloroacetaldehído (0,12 ml de una solución acuosa al 50 %, 5,0 equivalentes). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 80 °C durante dos días y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl saturado (20 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

30 **Etapa G: 1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-1H,3H-1,3,4,4a,7-pentaaza-s-indacen-2-ona:**



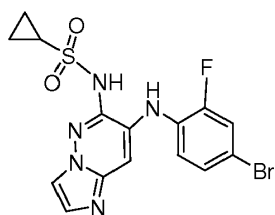
Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 21, etapa B a partir del ácido 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico para proporcionar el compuesto del título.

35 **Etapa H: 1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-(butano-2-sulfonil)-1H,3H-1,3,4,4a,7-pentaaza-s-indacen-2-ona:**



40 Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 21, etapa C a partir de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1H,3H-1,3,4,4a,7-pentaaza-s-indacen-2-ona para proporcionar el compuesto del título.

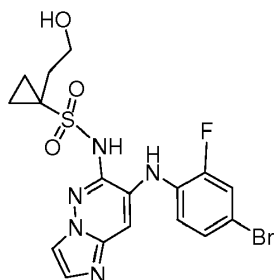
Etapa I: [7-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico:



Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 4, etapa D a partir de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3-(butano-2-sulfonil)-1H,3H-1,3,4,4a,7-pentaaza-s-indacen-2-ona para proporcionar el compuesto del título.

5

Ejemplo 24 (no reivindicado): N-(7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-1-(2-hidroxi-etil)ciclopropano-1-sulfonamida:

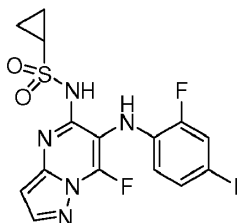


10

Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 22, etapa A, B y C a partir de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1H,3H-1,3,4,4a,7-pentaaza-s-indacen-2-ona para proporcionar el compuesto del título.

15

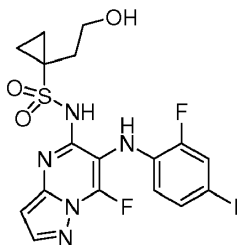
Ejemplo 25 (no reivindicado): N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirazol[1,5-a]pirimidin-5-il)ciclopropanosulfonamida:



20

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 21 (de la etapa A a la D) partiendo del ácido 6-cloro-7-fluoropirazol[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (documento WO 2005/051906).

Ejemplo 26 (no reivindicado): N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirazol[1,5-a]pirimidin-5-il)-1-(2-hidroxi-etil)ciclopropano-1-sulfonamida:

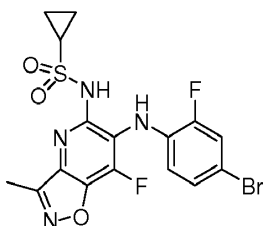


25

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 22 (de la etapa A a la C) partiendo de 3-(ciclopropilsulfonil)-9-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirazol[1,5-a]purin-2(3H)-ona (ejemplo 25).

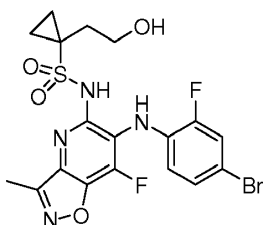
30

Ejemplo 27 (no reivindicado): N-(6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metilisoxazol[4,5-b]piridin-5-il)ciclopropanosulfonamida:



5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 4 (de la etapa B a la D) partiendo del ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metilisoxazol[4,5-b]piridin-5-carboxílico (documento WO 2005/051906).

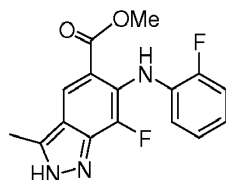
10 **Ejemplo 28 (no reivindicado): N-(6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metilisoxazol[4,5-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:**



15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 4 (de la etapa A a la C) partiendo de 7-(4-bromo-2-fluorofenil)-8-fluoro-3-metil-5H-imidazo[4,5-e]isoxazol[4,5-b]piridin-6(7H)-ona (ejemplo 27).

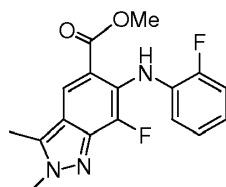
Ejemplo 29 (no reivindicado): N-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-7-fluoro-2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:

20 **Etapla A: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-2H-indazol-5-carboxílico:**



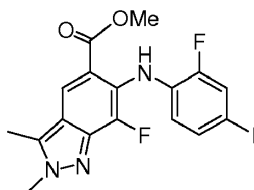
25 A una solución de 5-acetil-2-(2-fluorofenilamino)-3,4-difluorobenzoato de metilo (500 mg, 1,55 mmol, a partir de la etapa D en el ejemplo 3) en DMF (10 ml), se le añadió hidrazina (0,06 ml, 1,85 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se interrumpió con una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 740 mg (75 %) del compuesto del título.

30 **Etapla B: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-fenilamino)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-carboxílico:**



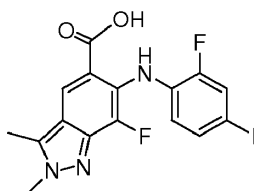
35 A una solución del éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-fenilamino)-3-metil-2H-indazol-5-carboxílico (146 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron carbonato potásico (95 mg, 0,69 mmol) y yodometano (0,034 ml, 0,55 mmol). La reacción se agitó a temp. ambiente durante una noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 75:25) produjo 40 mg (26 %) del compuesto del título y 81 mg (53 %) del éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-carboxílico.

40

Etapa C: Éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-carboxílico:

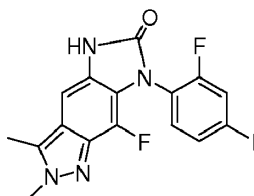
- 5 A una solución del éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-carboxílico (141 mg, 0,43 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron NIS (144 mg, 0,64 mmol) y TFA (0,20 ml), y la reacción se agitó a temp. ambiente durante 4 h. El material en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 75:25) produjo 137 mg (70 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

10

Etapa D: Ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-carboxílico:

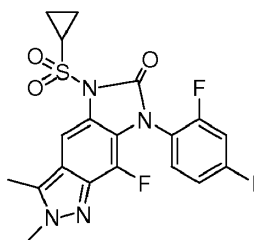
- 15 A una solución del éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-carboxílico (137 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y H₂O (5 ml), se le añadió una solución de LiOH (1,50 ml, 1 M en H₂O, 1,50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se concentró, se acidificó con una solución 1 M de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 126 mg (96 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

20

Etapa E: 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,3-dimetil-2,7-dihidro-5H-imidazo[4,5-f]indazol-6-ona:

- 25 A una suspensión de ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,3-dimetil-2H-indazol-5-carboxílico (126 mg, 0,29 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió trietilamina (0,13 ml, 0,90 mmol) y difenilfosforil azida (0,081 ml, 0,38 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano = 75:25) produjo 51 mg (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

30

Etapa F: 5-ciclopropanosulfonil-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,3-dimetil-2,7-dihidro-5H-imidazo[4,5-f]indazol-6-ona:

35

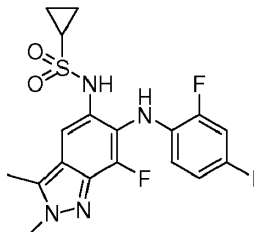
- A una solución de 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,3-dimetil-2,7-dihidro-5H-imidazo[4,5-f]indazol-6-ona (34 mg, 0,077 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (0,12 ml, 1 M en THF, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y se añadió cloruro de ciclopropilsulfonilo (22 mg, 0,15 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel

40

de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 24 mg (57 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa G: N-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-7-fluoro-2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:

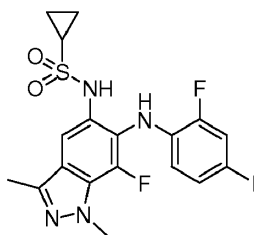
5



A una solución de 5-ciclopropanosulfonil-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,3-dimetil-2,7-dihidro-5H-imidazo[4,5-f]indazol-6-ona (24 mg, 0,044 mmol) en THF (3 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (11 mg, 0,088 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 50:50) produjo 19 mg (83 %) del compuesto del título. *m/z* = 517 [M-1]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,78 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 6,38 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 9,23 (s, 1H).

15

Ejemplo 30 (no reivindicado): N-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-7-fluoro-1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)ciclopropanosulfonamida:

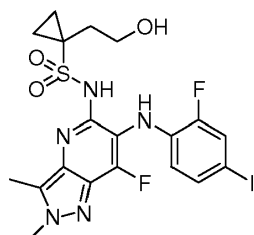


20

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 29 (de la etapa C a la G) partiendo del éster metílico del ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-indazol-5-carboxílico (etapa B, ejemplo 29). *m/z* = 517 [M-1]⁻. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,71 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,49 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

25

Ejemplo 31 (no reivindicado): N-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-7-fluoro-2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:



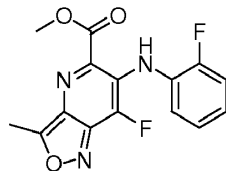
30

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 4 (de la etapa A a la C) partiendo de 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,3-dimetil-2,7-dihidro-5H-imidazo[4,5-f]indazol-6-ona (ejemplo 29).

Ejemplo 32: N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-il)ciclopropano-sulfonamida:

Etapa A: 7-Fluoro-6-(2-fluorofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo:

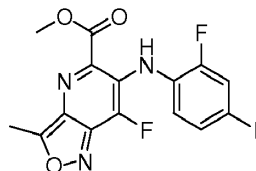
5



A una solución de 6-acetil-5-cloro-4-fluoro-3-(2-fluorofenilamino)picolinato de metilo (documento WO 2005/051906) (2 g, 5 mmol) en una mezcla de acetona (36 ml) y H₂O (12 ml), se le añadió NaN₃ (487 mg, 7,5 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró la acetona y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un sólido de color amarillo. Al sólido se le añadió H₂O (24 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con H₂O. El sólido resultante se secó a alto vacío con P₂O₅ a 65 °C durante 24 h para dar el compuesto del título.

15

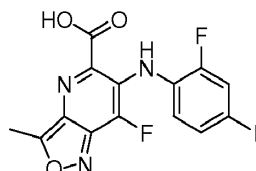
Etapa B: 7-Fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo:



A una suspensión de 7-fluoro-6-(2-fluorofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (1,35 g, 4,25 mmol) en DMF (40 ml), se le añadió N-yodosuccinimida (1,43 g, 6,37 mmol) y TFA (2,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

25

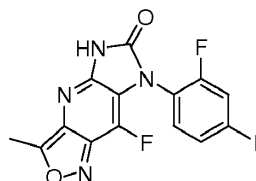
Etapa C: Ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-carboxílico:



A una solución de 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 0,56 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y H₂O (5 ml), se le añadió una solución de LiOH (67 mg, 2,8 mmol) en H₂O (2,4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se concentró, se acidificó con una solución 1 M de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título.

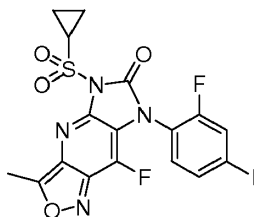
35

Etapa D: 8-Fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-5H-imidazo[4,5-b]isoxazol[3,4-e]piridin-6(7H)-ona:

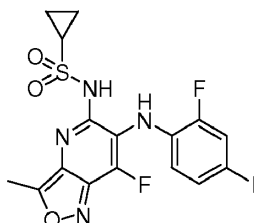


A una suspensión de ácido 7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-carboxílico (241 mg, 0,56 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió trietilamina (0,23 ml, 1,68 mmol) y difenilfosforil azida (0,26 ml, 1,21 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

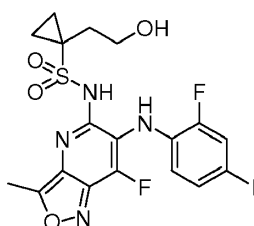
45

Etapa E: 5-(Ciclopropilsulfonil)-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-5H-imidazo[4,5-b]isoxazol[3,4-e]piridin-6(7H)-ona:

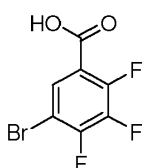
5 A una solución de 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-5H-imidazo[4,5-b]isoxazol[3,4-e]piridin-6(7H)-ona (143 mg, 0,33 mmol) en THF (10 ml) a -78°C , se le añadió LiHMDS (0,38 ml, 1 M en THF, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min y se añadió cloruro de ciclopropilsulfonilo (69 mg, 0,50 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

Etapa F: N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-il)ciclopropanosulfonamida:

15 A una solución de 3-(ciclopropanosulfonil)-8-fluoro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-metilbenzimidazol[6,5-d][c]isoxazol (131 mg, 0,25 mmol) en THF (15 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (95 mg, 0,75 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

Ejemplo 33: N-(7-fluoro-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-metilisoxazol[4,3-b]piridin-5-il)-1-(2-hidroxiethyl)ciclopropano-1-sulfonamida:

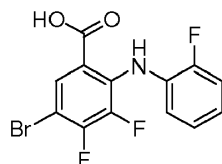
25 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 4 (de la etapa A a la C) partiendo de 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-5H-imidazo[4,5-b]isoxazol[3,4-e]piridin-6(7H)-ona (ejemplo 32).

Ejemplo 34 (no reivindicado): N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-il)ciclopropano-sulfonamida:**Etapa A: Ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico:**

35 A una solución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (56,8 mmol, 8 ml) en THF (50 ml) a -78°C , se le añadió gota a gota una solución de $n\text{BuLi}$ (1,6 M en hexano, 56,8 ml, 35,5 mmol) el baño de hielo seco se retiró y la mezcla se agitó a 0°C durante ~ 15 min.

La mezcla se transfirió mediante una cánula a una solución de 1-bromo-2,3,4-trifluorobenceno (47,4 mmol, 10 g) en THF (50 ml) enfriada a -78 °C. La solución de color naranja se agitó a -78 °C durante 1 h, después se transfirió, mediante una cánula, a CO₂ seco recién molido. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl al 10 % (300 ml), se extrajo con éter (100 ml x 3), se secaron sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para obtener (10,6 g, 88 %) del compuesto del título.

Etapa B: Ácido 5-bromo-2-(2-fluorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico:

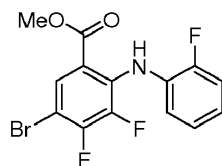


10

A una solución de 2-fluoro-anilina (177 mmol, 17,0 ml) en THF (80 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (265 mmol, 265 ml) y se agitó durante 30 min. A la reacción se le añadió una solución de ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico (78,4 mmol, 20,1 g) en THF (60 ml) a -78 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante una noche. La reacción se concentra y se añadió lentamente HCl al 10 % (180 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto se recogió en CH₂Cl₂ (~250 ml) y se calentó hasta 45 °C durante 10 min. La purificación mediante la trituración con CH₂Cl₂ dio 11 g (72 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro.

15

Etapa C: 5-Bromo-2-(2-fluorofenilamino)-3,4-difluorobenzoato de metilo:



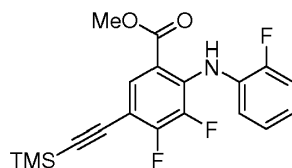
20

A una solución de ácido 5-bromo-2-(2-fluorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (30,3 mmol, 11 g) en THF:MeOH (60:20), enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución 2 M de TMSCHN₂ en hexano (39,39 mmol, 19,7 ml). Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas más. La reacción en bruto se interrumpió con ácido acético y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con H₂O, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se secó al vacío y produjo 11 g (96 %) del producto del título.

25

30

Etapa D: 2-(2-Fluorofenilamino)-3,4-difluoro-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo:

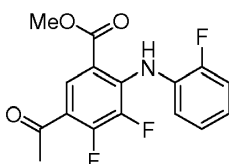


35

A un matraz secado al horno, cargado con una solución de 5-bromo-2-(2-fluorofenilamino)-3,4-difluorobenzoato de metilo (21,68 mmol, 8,1 g) en THF (116 ml), se le añadió CuI (2,16 mmol, 0,4 g) e iPr₂NH (43,36 mmol, 6,1 ml). Después de finalizar la adición, la reacción se purgó con Argón y se añadieron Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,73 mmol, 2,62 g) y TMS-acetileno (26,88 mmol, 3,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró y se recogió en EtOAc. La fracción orgánica se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc del 5 % al 20 % EtOAc en Hexano para proporcionar el producto deseado 6,96 g (85 %).

40

Etapa E: 5-Acetil-2-(2-fluorofenilamino)-3,4-difluorobenzoato de metilo:

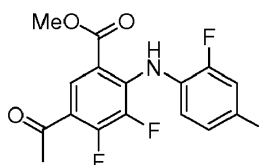


45

Una mezcla de 2-(2-fluorofenilamino)-3,4-difluoro-5-((trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo (9 mmol, 3,5 g), HgSO₄

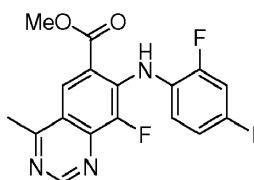
(9 mmol, 2,67 g) y H₂SO₄ conc. (18 mmol, 0,96 ml) en acetona:H₂O (70:12 ml), se calentó a reflujo a 65 °C durante una noche. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El material en bruto (sólido de color pardo) se trituró con MeOH y el precipitado se filtró, se lavó con MeOH adicional y se secó para producir el producto deseado al 60 % (1,78 g).

Etapa F: 5-Acetil-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,4-difluorobenzoato de metilo:



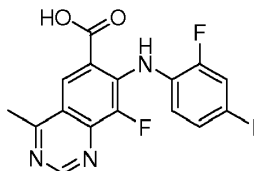
A una solución de 5-acetil-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,4-difluorobenzoato de metilo (0,47 mmol, 0,16 g) en DMF (10 ml), se le añadió NIS (0,56 mmol, 0,13 g) y TFA (0,10 ml) y la reacción se agitó a temp. ambiente durante una noche. El material en bruto se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir el producto deseado al 90 % (0,23 g).

Etapa G: 7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxilato de metilo:



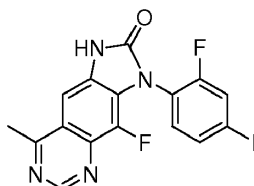
Una mezcla de 5-acetil-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,4-difluorobenzoato de metilo (230 mg, 0,55 mmol) y formamida acetato (68 mg, 0,66 mmol) en DMA (5 ml), se calentó a 95 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar 205 mg (88 %) del compuesto del título.

Etapa H: Ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico:



A una solución de 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxilato de metilo (205 mg, 0,48 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y H₂O (5 ml), se le añadió una solución de LiOH (57 mg, 2,4 mmol) en H₂O (2,4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se concentró, se acidificó con una solución 1 M de HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 190 mg (96 %) el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

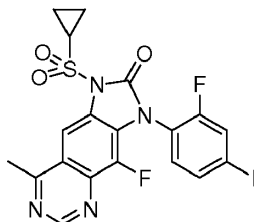
Etapa I: 3-(2-Fluoro-4-yodofenil)-4-fluoro-8-metil-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-2(3H)-ona:



A una suspensión de ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico (190 mg, 0,47 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió trietilamina (0,19 ml, 1,41 mmol) y difenilfosforil azida (0,20 ml, 0,94 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano = 75:25) produjo 143 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño.

Etapa J: 3-(2-Fluoro-4-yodofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-4-fluoro-8-metil-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-2(3H)-

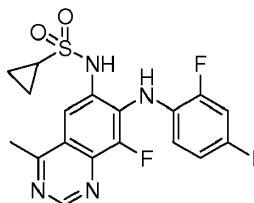
ona:



- 5 A una solución de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-fluoro-8-metil-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-2(3H)-ona (50 mg, 0,12 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (0,16 ml, 1 M en THF, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y se añadió cloruro de ciclopropilsulfonilo (25 mg, 0,18 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 25:75) produjo 46 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa K: N-(7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-il)ciclopropanosulfonamida:

15



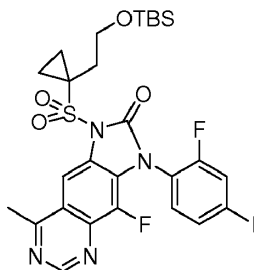
- 20 A una solución de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-(ciclopropilsulfonil)-4-fluoro-8-metil-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-2(3H)-ona (46 mg, 0,09 mmol) en THF (5 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (35 mg, 0,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc:Hexanos = 50:50) produjo 39 mg (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. *m/z* = 515 [M-1]⁺. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0,85 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 6,61 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

25

Ejemplo 35 (no reivindicado): N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

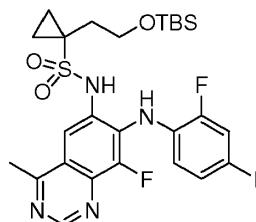
30

Etapa A: 3-(2-Fluoro-4-yodofenil)-1-(1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropano-1-sulfonil)-4-fluoro-8-metil-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-2(3H)-ona:

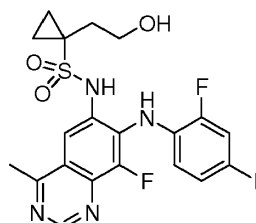


- 35 A una solución de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-4-fluoro-8-metil-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-2(3H)-ona (ejemplo 34, etapa H) (90 mg, 0,22 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C, se le añadió LiHMDS (0,29 ml, 1 M en THF, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió cloruro de 1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropano-1-sulfonilo (99 mg, 0,33 mmol) a la mezcla. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el producto deseado.

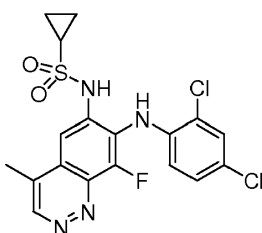
40

Etapa B: N-(7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-il)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropano-1-sulfonamida:

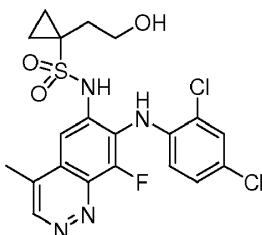
5 A una solución de 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-(1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropilsulfonil)-4-fluoro-8-metil-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-2(3H)-ona (66 mg, 0,1 mmol) en THF (5 ml), se le añadió trimetilsilanolato potásico (65 mg, 0,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el producto deseado.

Etapa C: N-(7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

15 A una solución de N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-il)-1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)ciclopropano-1-sulfonamida (36 mg, 0,056 mmol) en THF (2 ml), se le añadió HCl (0,18 ml, 1,2 N en H₂O, 0,22 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice produjo el compuesto del título.

Ejemplo 36 (no reivindicado): N-(7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metilcinnolin-6-il)ciclopropanosulfonamida:

25 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 34 partiendo del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilcinnolin-6-carboxílico (documento WO 2005/051302).

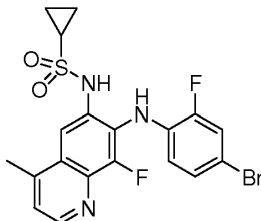
Ejemplo 37 (no reivindicado): N-(7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metilcinnolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:

35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 35 (de la etapa A a la C) partiendo de 8-(2,4-diclorofenil)-9-

fluoro-4-metil-6H-imidazo[4,5-g]cinnolin-7(8H)-ona (ejemplo 36).

Ejemplo 38 (no reivindicado): N-(7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinolin-6-il)ciclopropano-sulfonamida:

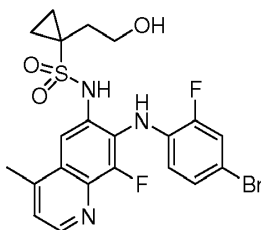
5



Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 34 partiendo del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinolina-6-carboxílico (documento WO 2005/051302).

10

Ejemplo 39 (no reivindicado): N-(7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1-sulfonamida:



15

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el ejemplo 35 (de la etapa A a la C) partiendo de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-fluoro-8-metil-1H-imidazo[4,5-g]quinolin-2(3H)-ona (ejemplo 38).

Ejemplo 40: Actividad biológica

20

Generación de datos de CI50

Materiales y preparación de reactivos: GST-MEK1 humano y el alelo 5 constitutivamente activo GST-MEK1^{CA} (que porta las mutaciones Ser218Asp y Ser222Asp) pueden subclonarse en el vector de expresión en levadura pGEM4Z (Promega, Madison, WI) a partir del ADNc de tipo silvestre de MEK1 humano. GST-MEK1^{CA} se expresó en *Escherichia coli* y puede purificarse parcialmente usando resina de afinidad de glutatión sefarosa 4B (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). El alelo de ERK2 puede subclonarse a partir de ADNc de MAPK2/Erk2 (tipo silvestre) en 10 pUSEamp (Upstate Biotechnology, Inc., Waltham, MA) en el vector pET21a (Novagen, Madison, WI) dando como resultado un alelo de ERK2 de ratón marcado con histidina en N-terminal. ERK2 puede expresarse y purificarse hasta la homogeneidad [Zhang, 1993 N° 33]. La proteína básica de mielina (MBP) puede comprarse a través de Gibco BRL (Rockville, MD). La adenosina 5'-trifosfato (ATP) ([γ -³³P] ATP) EasyTides (NEN Perkin Elmer, Wellesley, MA) es la fuente de radiomarcador para todas las reacciones de cinasas. La Raf-1 activada (truncada) y la MAP cinasa 2/ERK2 pueden comprarse a través de Upstate, Inc. (Lake Placid, NY). Los geles precolados Criterion al 4-20 % pueden comprarse a través de Bio-Rad (Hercules, CA).

35

Determinación de la actividad enzimática: Los compuestos se diluyen en soluciones madre de dimetilsulfóxido (DMSO) en HMNDE 1 x (HEPES 20 mM, pH 7,2, MgCl₂ 1 mM, NaCl 100 mM, DTT 1,25 mM, EDTA 0,2 mM). Un ensayo típico de 25 microlitros contenía 0,002 nanomol de MEK1^{CA}, 0,02 nanomol de ERK2, 0,25 nanomol de MBP, 0,25 nanomol de ATP sin marcar, y 0,1 μ Ci de [γ -³³P] ATP. El ensayo de exploración comprende esencialmente cuatro adiciones. Se administran cinco μ l de compuesto diluido a placas de ensayo de 96 pocillos. Entonces se añaden diez μ l de cóctel de enzimas 2,5 x (solo MEK1^{CA} y ERK2) a cada pocillo seguido de una preincubación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añaden diez μ l de cóctel de sustrato 2,5 x (ATP marcado y no marcado más MBP), seguido de incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se añaden 100 μ l de ácido tricloroacético (TCA) al 10 % y se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente para detener la reacción y precipitar los productos proteicos radiomarcados. Los productos de reacción se recogen en placas de 96 pocillos de fibra de vidrio mojadas previamente con agua y fosfato al 1 %. La placa de filtro se lava entonces 5 veces con agua. El agua se desplaza con etanol puro y se deja secar al aire la placa durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se aplica un sellado posterior manualmente y se administran 40 μ l de cóctel de centelleo a cada pocillo. Se aplica un sellado anterior y se cuenta la placa en el dispositivo TopCount durante dos segundos por pocillo.

50

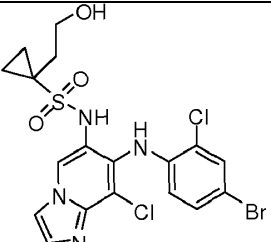
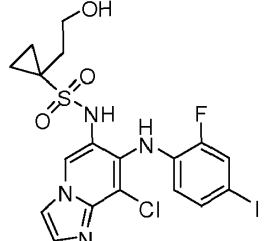
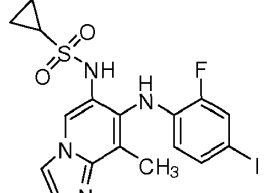
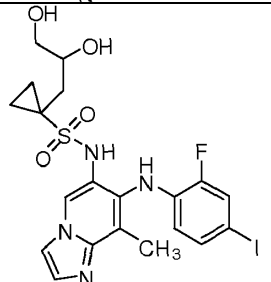
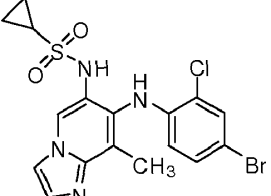
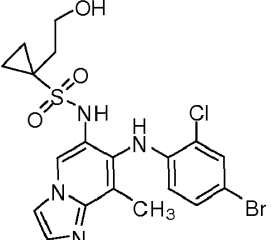
Puede usarse una versión truncada de MEK que requiere activación por Raf cinasa.

Generación de datos de CE50

- 5 Los efectos de los compuestos en la célula pueden determinarse mediante transferencia de Western para ERK fosforilada. Se plantan células de cáncer de mama MDA-MB-231 en una placa de 48 pocillos a 20.000 células por pocillos y se cultivan en un incubador humidificado a 37 °C con CO₂. Al día siguiente, el medio de crecimiento (DMEM + suero fetal bovino al 10 %) se elimina y se reemplaza con medio de ayuno (DMEM + suero fetal bovino al 0,1 %). Las células se incuban en el medio de ayuno durante dieciséis horas y después se tratan con un intervalo de concentraciones de producto durante treinta minutos.
- 10 Después de la incubación con compuesto, las células se estimulan con 100 ng/ml de EGF durante cinco minutos. Después se lisan las células y se analizan mediante transferencia de Western usando un anticuerpo monoclonal provocado contra ERK. La señal se amplifica usando un anticuerpo secundario conjugado a un colorante próximo a IR y se detecta en un escáner Licor Odyssey. La intensidad de la señal se cuantifica y estos datos se usaron para generar curvas de respuesta a la dosis y cálculos de CE₅₀.

15

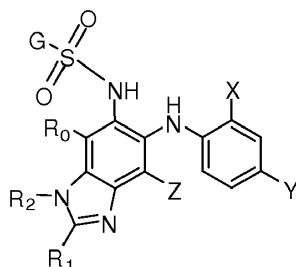
Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)	CE ₅₀ (nM)
2		C	B
3		C	B
4		C	B
5		B	A
6		D	B
7		C	C
9		D	C

10		D	C
12		C	B
14		C	A
16		C	C
17		D	C
18		E	C

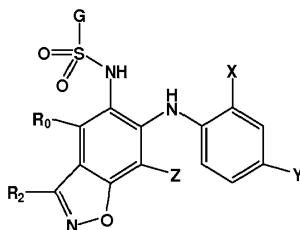
VALOR INTERVALO
A 0,1-1
B 1-10
C 10-100
D 100-1000
E 1000-10,000

REIVINDICACIONES

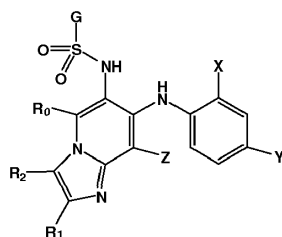
1. Un compuesto de fórmula (I):



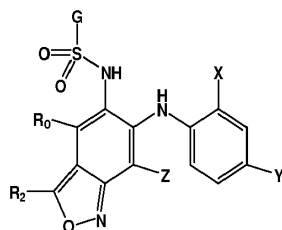
(I-A),



(I-B),



(I-C),



(I-D),

en la que

10

G es R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, Ar₁, Ar₂ o Ar₃;

R₀, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, ciano, cianometilo, nitro, difluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, azido, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C4, cicloalquilo C3-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6; en el que

15

dichos grupos alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, alquenilo C2-C6 y alquinilo C2-C6 están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OH, CN, cianometilo, nitro, fenilo, difluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometilo;

20

dichos grupos alquilo C1-C6 y alcoxi C1-C4 están opcionalmente sustituidos con OCH₃ u OCH₂CH₃;

X es F, Cl o metilo;

25

Y es I, Br, Cl, CF₃, alquilo C1-C3, alquenilo C2-C3, alquinilo C2-C3, ciclopropilo, fenilo, piridilo, pirazolilo, OMe, OEt,

o SMe, en el que

todos estos grupos metilo, etilo, alquilo C1-C3 y ciclopropilo de X e Y están opcionalmente sustituidos con OH;

5 todos estos grupos fenilo, piridilo, pirazolilo de Y están opcionalmente sustituidos con halógeno, acetilo, metilo y trifluorometilo; y

todos estos grupos metilo de X e Y están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres átomos de F;

10 Z es H, metilo, Cl o F;

y en la que

15 R_{1a} es metilo, ciclopropoxi o alcoxi C1-C4; en el que

el metilo está opcionalmente sustituido con OH, 1-3 átomos de flúor o 1-3 átomos de cloro;

los restos alquilo C1-C4 de dicho alcoxi C1-C4 están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o metoxi; y

20 todos los grupos alquilo C2-C4 dentro de dicho alcoxi C1-C4 están opcionalmente sustituidos adicionalmente con un segundo grupo OH;

R_{1b} es CH(CH₃)-alquilo C1-3 o cicloalquilo C3-C6, dichos grupos CH₃, alquilo, y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, OH, alcoxi C1-C4 y CN.

25

R_{1c} es (CH₂)_nO_mR', en la que

m es 0 o 1; en el que

30 cuando m es 1, n es 2 o 3, y

cuando m es 0, n es 1 o 2;

R' es alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, OH, OCH₃, OCH₂CH₃ y cicloalquilo C3-C6;

35

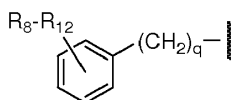
R_{1d} es C(A')(A'')(B)- en el que

40 B, A', y A'' son, independientemente, H o alquilo C1-4, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH o átomos de halógeno, o

A' y A'', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo saturado de 3 a 6 miembros, que contiene dicho anillo opcionalmente uno o dos heteroátomos, seleccionados independientemente, entre O, N y S y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre metilo, etilo y halo;

45

R_{1e} es bencilo o 2-feniletilo en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido



50

en el que

q es 1 o 2;

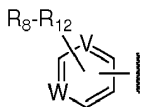
55 R₈ y R₉ son, independientemente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y metilsulfonilo;

R₁₀ es H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y metilsulfonilo, nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-5 oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-1H-tetrazolilo, N-morfolinil carbonilamino, N-morfolinilsulfonilo o N-pirrolidinilcarbonilamino;

60

R₁₁ y R₁₂ son, independientemente, H, F, Cl o metilo;

Ar₁ es



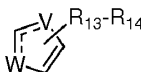
5 en el que

W y V son, independientemente, N, CR₁ o CR₂;

10 R₈, R₉ y R₁₀ son, independientemente, H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y metilsulfonilo, y R₁₀ también puede ser nitro, acetamido, amidinilo, ciano, carbamoilo, metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol 1H-tetrazolilo, N-morfolinilcarbonilamino, N-morfolinilsulfonilo y N-pirrolidinilcarbonilamino;

15 R₁₁ y R₁₂ son, independientemente, H, F, Cl o metilo;

Ar₂ es



20 en el que

la línea discontinua representa un doble enlace que puede situarse formalmente entre V y el carbono entre W y V, o entre W y el carbono entre W y V;

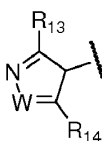
25 W es -S-, -O- o -N=, en el que

cuando W es -O- o -S-, V es -CH=, -CCl= o -N=; y

30 cuando W es -N=, V es CH= o -NCH₃-;

R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, H, metoxicarbonilo, metilcarbamoilo, acetamido, acetilo, metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno;

35 Ar₃ es



40 en el que

W es -NH-, -NCH₃- o -O-; y

R₁₃ y R₁₄ son, independientemente, H, F, Cl o metilo.

45 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X es F, Cl o CH₃;

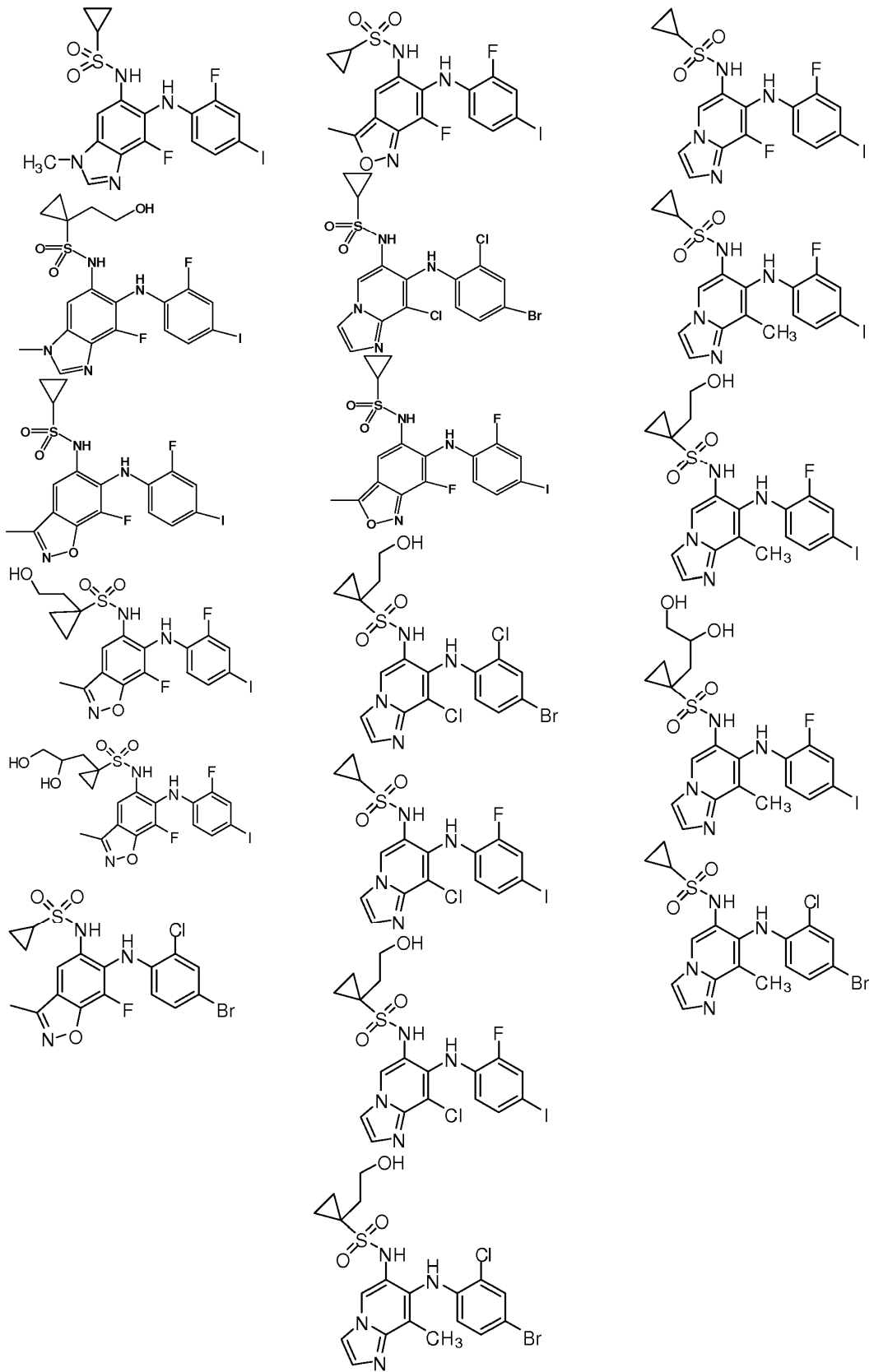
Y es I, Br, Cl, CF₃ o alquilo C1-C3; y

50 Z es H o F.

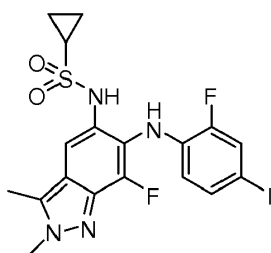
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

55 R₀ es F, Cl, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4, estando dicho grupo alquilo C1-C4 y el resto alquilo C1-C4 de dicho grupo alcoxi C1-C4 opcionalmente sustituido con F, Cl, OCH₃ u OCH₂CH₃.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que
 R_0 es H, F, Cl, alquilo C1-C4, metoxi, etoxi o 2-metoxi-etoxi.
- 5 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que G es R_{1d} .
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que
 R_0 es cualquiera de:
 10 -flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fluorometilo, metoxi, fluorometoxi, metilamino o dimetilamino; cuando
 X es F, Cl, CH_3 , o mono-, di- o trifluorometilo;
 15 o:
 -F, Cl, metilo, etilo, metoxi, etoxi o 2-metoxi-etoxi; cuando
 20 X es F, Cl, o CH_3 ;
 o:
 - H; cuando
 25 X es F, Cl, CH_3 , o mono-, di- o trifluorometilo;
 e
 30 Y es I, Br, Cl, o mono-, di- o tri-fluorometilo; y
 Z es H o F.
7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que $C(A')(A'')$ es cicloalquilo C1-C6.
- 35 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que B es H.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que $C(A')(A'')$ es ciclopropilo.
- 40 10. El compuesto de la reivindicación 7, en el que B es metilo, opcionalmente sustituido con un grupo OH o alquilo C2-C4, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OH.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que $C(A')(A'')$ es ciclopropilo.
- 45 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que B es metilo, etilo, 2-hidroxietilo, n-propilo, 3-5 hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3,4-dihidroxi-butilo, isopropilo, 1-metil-2-hidroxietilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo o 2-hidroximetil-3-hidroxipropilo.
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que B es 2,3-dihidroxipropilo o 3,4-dihidroxi-butilo.
- 50 14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el carbono quiral en B está en la configuración R.
15. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, que está sustancialmente libre del isómero S.
- 55 16. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo de compuestos que consiste en:



· y



5 17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 18. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección que se modula mediante la cascada de MEK.

19. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo.