

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 025 182**

51 Int. Cl.:

C07C 13/48 (2006.01)

C07C 63/74 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2019 PCT/US2019/020298**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2019 WO19169270**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2019 E 19760927 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2025 EP 3758694**

54 Título: **Derivados de bexaroteno y su utilización en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

01.03.2018 US 201862637387 P

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

06.06.2025

73 Titular/es:

**DJ THERAPEUTICS LLC (100.00%)
318 Brock Rd.
Springfield, PA 19064, US**

72 Inventor/es:

**TSAI, DONALD y
KAELIN, DAVID**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 3 025 182 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de bexaroteno y su utilización en el tratamiento del cáncer

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta descripción se refiere a los derivados del bexaroteno, a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados del bexaroteno y a los derivados del bexaroteno y a las composiciones farmacéuticas para utilizar en métodos para tratar el cáncer, los trastornos autoinmunitarios y/o la dermatitis cutánea, y en métodos para mejorar la función del sistema inmunológico.

15 Antecedentes técnicos

El cáncer es el crecimiento anormal o descontrolado de células que frecuentemente conduce a la formación de tumores, la metástasis de células cancerosas de un lugar a otro y la muerte de un individuo afectado. Cada año, se diagnostican más de una docena de millones de casos nuevos en todo el mundo. Además, cada año se producen casi 20 10 millones de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo. A pesar de los importantes avances en la comprensión del cáncer y los esfuerzos para curarlo, se espera que el número de casos de cáncer por año casi se duplique en las próximas dos décadas.

25 Los modos primarios de tratamiento del cáncer incluyen la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia. Cada uno de estos enfoques para tratar el cáncer es eficaz hasta cierto punto, dependiendo del tipo de cáncer y, de hecho, en algunos casos, los individuos pueden lograr una remisión completa, lo que significa que no hay signos de cáncer. Sin embargo, todos los tratamientos contra el cáncer disponibles actualmente tienen limitaciones y ninguno de ellos es eficaz cuando el cáncer progresa o evoluciona hasta volverse refractario o resistente al tratamiento.

30 Existe la necesidad de nuevos regímenes de tratamiento que sean más eficaces contra el cáncer y otras enfermedades.

35 El documento WO 94/15902 se refiere a un grupo de compuestos que se dice que son útiles para modular procesos mediados por los receptores X de retinoides, utilizando compuestos similares a los retinoides que tienen actividad selectiva por miembros de la subclase de receptores X de retinoides (RXR), con preferencia por miembros de la subclase de los receptores de ácido retinoico (RAR).

40 Boehm y col. (J. Med. Chem. 1994, 37, 2930-2941) se refiere a un estudio en el que se diseñaron y sintetizaron dos series de compuestos que se dice que son selectivos para el receptor X de retinoides (RXR).

El documento US 2013/225594 se refiere a derivados de ciertos compuestos farmacéuticos que se diferencian de los compuestos originales en que son derivados redox de los mismos.

45 El documento WO 2011/103321 se refiere a análogos del bexaroteno.

Qing y Fan (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 2117-2120) se refiere a la utilización del acoplamiento de Suzuki para sintetizar un derivado trifluorometilo del bexaroteno.

50 Cavasotto y col. (J. Med. Chem. 2004, 47, 4360-4372) se refiere a un estudio sobre la síntesis y bioactividad de ciertos compuestos antagonistas del receptor X de retinoides (RXR).

55 El documento US 2004/019072 se refiere a un grupo de compuestos que se dice que son moduladores del RXR selectivos para dímeros que tienen actividad agonista, agonista parcial y/o antagonista en el contexto de un homodímero de RXR y/o heterodímeros de RXR.

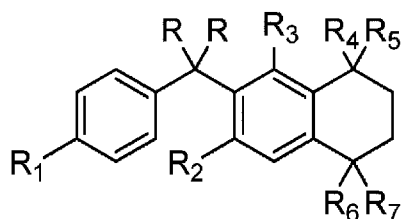
Boehm y col. (J. Med. Chem. 1995, 38, 3146-3155) se refiere a un estudio sobre el diseño y la síntesis de compuestos que se dice que son ligandos selectivos para el receptor X de retinoides que inducen la apoptosis en las células leucémicas.

60 Yu y col. Bioorg. Med. Chem. 1996, 6, 2865-2870) se refiere a un estudio sobre modificaciones estructurales de los retinoides de 6-naftaleno-2-carboxilato.

Resumen de la invención

65

La descripción proporciona nuevos compuestos útiles para tratar el cáncer, los trastornos autoinmunitarios y/o la dermatitis cutánea, o útiles para un aumento en los recuentos sanguíneos periféricos y/o mejorar la función del sistema inmunológico. Por lo tanto, un aspecto de la descripción proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o sales farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

dos grupos R y el átomo de carbono al que se unen forman =CH₂ o un anillo ciclopropilo;

R₁ es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₆) o -CON(alquilo C₁-C₆)₂;

R₂ es halógeno o metilo;

R₃ es halógeno;

R₄ y R₅ son independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

R₆ y R₇ son independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, o R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

en donde cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N (alquilo C₁-C₆)₂, -OH, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆.

Otro aspecto de la descripción proporciona una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la descripción y un portador, disolvente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la descripción proporciona el compuesto o la composición farmacéutica de la descripción para utilizar en un método para tratar el cáncer, un trastorno autoinmunitario y/o la dermatitis cutánea, o en un método para mejorar la función del sistema inmunológico. Por lo tanto, en un aspecto, el método es un método para tratar el cáncer. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la descripción como se describe en la presente memoria o la composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el cáncer incluye linfomas, tales como el linfoma no hodgkiniano de células B y T, el linfoma de Hodgkin, el linfoma cutáneo de células T y todos los demás tipos, y la leucemia, tal como la leucemia mieloide aguda (LMA), la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia mielógena crónica (LMC).

En un aspecto de la descripción, el método es un método para tratar un trastorno autoinmunitario. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la descripción como se describe en la presente memoria o la composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria.

En otro aspecto de la descripción, el método es un método para tratar la dermatitis cutánea. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la descripción como se describe en la presente memoria o la composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria.

En otro aspecto de la descripción, el método es un método para mejorar la función del sistema inmunológico. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la descripción como se describe en la presente memoria o la composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de los métodos y materiales de la descripción, y se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva. Los dibujos ilustran una o más realizaciones de la descripción y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios y el funcionamiento de la descripción.

5 La **figura 1** ilustra la actividad de los compuestos de la descripción y los compuestos de referencia en la expresión de CD38 dependiente de la dosis en células HL60 (células de leucemia promielocítica aguda humana).

10 La **figura 2** ilustra la actividad de los compuestos de la descripción y los compuestos de referencia en la expresión de CD38 dependiente de la dosis en células MV4-11 (células de leucemia mielomonocítica B bifenotípica humana).

La **figura 3** ilustra la actividad de los compuestos de la descripción y los compuestos de referencia en la expresión de CD11b dependiente de la dosis en células NB4 (células de leucemia promielocítica aguda humana).

15 La **figura 4** ilustra el recuento de células en las células NB4 después de la incubación con los compuestos de la descripción y los compuestos de referencia.

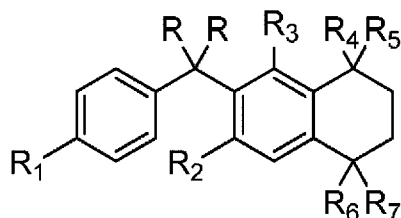
20 La **figura 5** ilustra el recuento de células en células MV4-11 después de la incubación con los compuestos de la descripción y los compuestos de referencia.

Descripción detallada de la invención

25 Antes de describir los métodos y materiales de la invención, debe entenderse que los aspectos descritos en la presente memoria no se limitan a realizaciones específicas y, como tales, pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir únicamente aspectos particulares y, a menos que se defina específicamente en la presente memoria, no pretende ser limitativa.

30 En vista de la presente descripción, el experto en la técnica puede configurar los métodos y composiciones descritos en la presente memoria para satisfacer las exigencias deseadas. Generalmente, los materiales y métodos descritos proporcionan mejoras en el tratamiento del cáncer, los trastornos autoinmunitarios y/o la dermatitis cutánea. Los materiales y métodos descritos también proporcionan mejoras en la función del sistema inmunológico y/o en los recuentos sanguíneos periféricos.

35 En consecuencia, un aspecto de la descripción proporciona compuestos de fórmula (I):



(I)

o sales farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

50 dos grupos R y el átomo de carbono al que se unen forman =CH₂ o un anillo ciclopropilo;

R₁ es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₆) o -CON(alquilo C₁-C₆)₂;

R₂ es halógeno o metilo;

55 R₃ es halógeno;

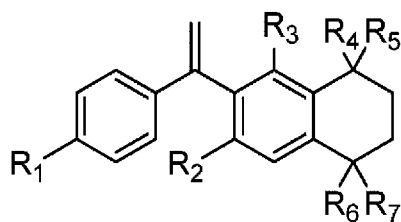
R₄ y R₅ son independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

60 R₆ y R₇ son independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, o R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

en donde cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OH, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆.

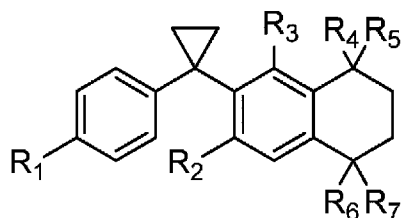
65

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) como se describe por lo demás en la presente memoria son aquellos en donde dos grupos R y el átomo de carbono al que se unen forman =CH₂. Dichos compuestos tienen la fórmula (I-1):



(I-1)

En algunos casos, los compuestos de fórmula (I) como se describe por lo demás en la presente memoria son aquellos en donde dos grupos R y el átomo de carbono al que se unen forman un anillo ciclopropilo. Dichos compuestos tienen la fórmula (I-2):



(I-2)

En una realización, la descripción proporciona compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria donde R₁ es -CO₂H o -CO₂ (alquilo C₁-C₆). En una realización, la descripción proporciona compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria donde R₁ es -CO₂H.

En una realización, la descripción proporciona compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria donde R₂ es halógeno. En una realización, la descripción proporciona compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria donde R₂ es metilo.

En ciertas realizaciones de la descripción, R₃ es fluoro.

Otra realización de la descripción proporciona compuestos de fórmula (I)-(I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria donde R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈. En ciertas realizaciones de la descripción, R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más R₈. En ciertas realizaciones de la descripción, R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un ciclopropilo no sustituido.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2), como se describen de otro modo en la presente memoria, son aquellos en donde R₄ y R₅ son independientemente alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria son aquellos en donde R₄ y R₅ son independientemente metilo.

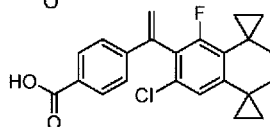
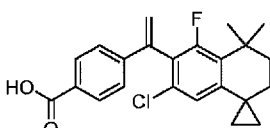
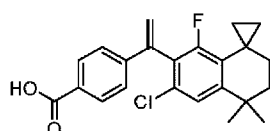
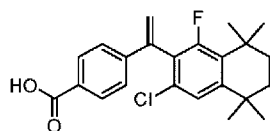
Otra realización de la descripción proporciona compuestos de fórmula (I)-(I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria donde R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈. En ciertas realizaciones de la descripción, R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más R₈. En ciertas realizaciones de la descripción, R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un ciclopropilo no sustituido.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria son aquellos donde R₆ y R₇ son independientemente alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R₆ y R₇ son independientemente metilo.

ES 3 025 182 T3

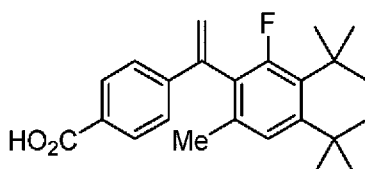
En una realización de la descripción, los compuestos de fórmula (I)-(I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria son aquellos donde R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈; y R₆ y R₇ son independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

5 En ciertas realizaciones ilustrativas no limitativas, los compuestos de fórmula (I)-(I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria se seleccionan del siguiente grupo:



30 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En ciertas realizaciones ilustrativas no limitativas, los compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2) como se describe por lo demás en la presente memoria se seleccionan de



40 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 Los compuestos de la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen, aunque no de forma limitativa, sales de carboxilato y sales de adición de aminoácidos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son adecuadas para utilizar en contacto con los tejidos de los pacientes sin causar toxicidad, irritación, reacciones alérgicas y similares indebidas, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para el uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término “sales” se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos relativamente no tóxicos de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar en el sitio durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Estas pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina que incluyen, aunque no de forma limitativa, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. (Ver, por ejemplo, Berge S. M. y col., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19.)

60 Aplicaciones terapéuticas

65 La descripción también proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la descripción para utilizar en métodos de tratamiento del cáncer. Dicho método incluye administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la descripción como se describe por lo demás en la presente

memoria (es decir, compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2)) o una composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria.

Se pueden tratar muchos cánceres diferentes con los compuestos y composiciones de la descripción. El cáncer particularmente adecuado incluye una neoplasia maligna hematológica, tal como la leucemia o el linfoma. En ciertas realizaciones, el cáncer es la leucemia mieloide aguda (LMA), la leucemia mieloide crónica (LMC), la leucemia linfoblástica aguda (LLA) o la leucemia linfocítica crónica (LLC). En ciertas realizaciones, el cáncer es un linfoma no hodgkiniano de células B, un linfoma no hodgkiniano de células T, un linfoma de Hodgkin o un linfoma cutáneo de células T.

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido no hematológico. Los ejemplos de dichos tumores sólidos incluyen, aunque no de forma limitativa, carcinomas, sarcomas y astrocitomas. En ciertas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de pulmón de células pequeñas [CPCP] y carcinoma de pulmón de células no pequeñas [CPCNP]), cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de piel (p. ej., cáncer de piel de células basales [BCC, por sus siglas en inglés], cáncer de piel de células escamosas [SCC, por sus siglas en inglés]) y melanoma), cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma, glioblastoma, neuroblastoma o linfoma.

La descripción también proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la descripción para utilizar en métodos de tratamiento de trastornos autoinmunitarios. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la descripción como se describe en la presente memoria o la composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el trastorno autoinmunitario es la psoriasis. En ciertas realizaciones, el trastorno autoinmunitario es hipertiroidismo.

Otro aspecto de la descripción proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la descripción para utilizar en métodos para tratar la dermatitis cutánea. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la descripción como se describe en la presente memoria o la composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la dermatitis cutánea es eccema o dermatitis de manos.

Otro aspecto de la descripción proporciona los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la descripción para utilizar en métodos para mejorar la función del sistema inmunológico. Además, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la descripción se pueden utilizar en métodos para un aumento en los recuentos sanguíneos periféricos. Ambos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la descripción como se describe en la presente memoria o la composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesita tiene un trastorno que incluye, aunque no de forma limitativa, el síndrome mielodisplásico, la púrpura trombocitopénica idiopática, las citopenias por afectación de la médula ósea con neoplasia maligna, la neutropenia congénita y la anemia aplásica.

Los compuestos y las composiciones de la descripción como se describe en la presente memoria también se pueden administrar junto con uno o más agentes terapéuticos secundarios. Por lo tanto, en ciertas realizaciones del compuesto o la composición para utilizar en el tratamiento de la presente descripción, el método también incluye administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la descripción como se describe en la presente memoria (es decir, compuestos de fórmula (I), (I-1) o (I-2)) o una composición farmacéutica de la descripción como se describe en la presente memoria y uno o más agentes terapéuticos secundarios. Los ejemplos de agentes terapéuticos secundarios adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, camptotecina, doxorubicina, daunorubicina, vincristina, paclitaxel, neocarzinostatina, caliqueamicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, picoplatino, lurtotecán, annamicina, docetaxel, tamoxifeno, epirubicina, metotrexato, vinblastina, vincristina, topotecán, prednisona, prednisolona y abt-737. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico secundario es un agente de inmunoterapia. Los ejemplos de agentes de inmunoterapia adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, anticuerpos contra PD-1 (tales como nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, etc.), terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR), anticuerpos activadores de células T biespecíficos (BiTE®) y otros anticuerpos monoclonales terapéuticos. Cuando se administran como una combinación, los compuestos y las composiciones de la descripción como se describe en la presente memoria y los agentes terapéuticos secundarios se pueden formular como composiciones separadas que se han de administrar de forma simultánea o secuencial, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola composición. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico secundario se puede administrar en una cantidad por debajo de su concentración inhibitoria máxima media establecida (CI₅₀). Por ejemplo, el agente terapéutico secundario se puede administrar en una cantidad que sea menor que 1 %, p. ej., menor que 10 %, o menor que 25 %, o menor que 50 %, o menor que 75 %, o incluso menor que 90 % de la concentración inhibitoria (CI₅₀).

Composiciones farmacéuticas

En una realización, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como el descrito anteriormente y al menos un portador, disolvente, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Para la administración, los compuestos se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, acacia, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o alcohol polivinílico, y formar en comprimidos o encapsular para la administración convencional. Alternativamente, los compuestos de esta invención se pueden disolver en una solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material de retardo de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, o se pueden utilizar junto con uno o más de otros compuestos útiles para llevar a cabo los métodos descritos en la presente memoria. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se han de administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una sola composición.

Los compuestos se pueden fabricar en una forma sólida (incluidos gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (p. ej., soluciones, suspensiones o emulsiones). Los compuestos de la invención se pueden aplicar en una variedad de soluciones y se pueden someter a procedimientos farmacéuticos convencionales, tales como la esterilización, y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, mediante inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, como se utiliza en la presente memoria, incluye técnicas de inyección o infusión percutánea, subcutánea, intravascular (p. ej., intravenosa), intramuscular o intratecal y similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de la invención pueden estar presentes en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, con otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, gominolas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas. En algunos casos, dichos recubrimientos se pueden preparar mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Como agentes dispersantes o humectantes o agentes de suspensión adecuados se incluyen los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios, p. ej., para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como los anestésicos locales, los conservantes y los agentes tampón pueden disolverse en el vehículo.

Como se utiliza en la presente memoria, “tratar” o “tratamiento” significa lograr uno o más de los siguientes objetivos: (a) reducir la gravedad del trastorno; (b) limitar o prevenir el desarrollo de los síntomas característicos del trastorno o trastornos que se trata; (c) inhibir el empeoramiento de los síntomas característicos del trastorno o trastornos que se tratan; (d) limitar o prevenir la recurrencia del trastorno o trastornos en pacientes que anteriormente padecieron ese trastorno o trastornos; y (e) limitar o prevenir la recurrencia de los síntomas en pacientes que anteriormente presentaron síntomas del trastorno o trastornos.

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, y más preferiblemente entre 0,1 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

Los compuestos descritos en la presente memoria, o las composiciones de los mismos, generalmente se utilizarán en una cantidad eficaz para lograr el resultado deseado, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que se trata. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente, de tal modo que el paciente informe de una mejoría en su bienestar o condición, a pesar de que el paciente

todavía pueda estar afectado por el trastorno subyacente. El beneficio terapéutico también incluye generalmente detener o retrasar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejoría.

5 La cantidad de compuesto(s) que se han de administrar dependerá de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, la indicación particular que se trata, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que se trata y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto o compuestos particulares, la velocidad y eficiencia de conversión en el compuesto farmacológico activo bajo la vía de administración seleccionada, etc.

10 La determinación de una dosificación eficaz del compuesto o compuestos para un uso y modo de administración particulares está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Las dosis eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos de actividad y metabolismo *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial del compuesto para utilizar en animales para lograr una concentración en la sangre circulante o el suero del compuesto activo metabolito que sea igual o superior a una CI_{50} del compuesto en particular, medida en un ensayo *in vitro*. El cálculo de dosificaciones para lograr tales concentraciones en la sangre circulante o el suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto en particular a través de la vía de administración deseada está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Las dosificaciones iniciales del compuesto también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los modelos animales útiles para probar la eficacia de los metabolitos activos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son bien conocidos en la técnica. También son bien conocidos los modelos animales adecuados para probar la biodisponibilidad y/o el metabolismo de los compuestos en metabolitos activos. Los expertos en la técnica pueden adaptar rutinariamente dicha información para determinar las dosificaciones de compuestos particulares adecuados para la administración humana.

25 De forma típica, las cantidades de dosis estarán en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto activo, la biodisponibilidad del compuesto, su cinética metabólica y otras propiedades farmacocinéticas, el modo de administración y otros factores descritos anteriormente. La cantidad de dosis y el intervalo de administración se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma del compuesto o compuestos y/o del compuesto o compuestos metabolitos activos que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez a la semana, varias veces a la semana (p. ej., cada dos días), una vez al día o varias veces al día, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que se trata y el criterio del médico que prescribe. En los casos de administración local o absorción selectiva, tales como la administración tópica local, la concentración local eficaz del compuesto o compuestos y/o del compuesto o compuestos metabolitos activos puede no estar relacionada con la concentración en plasma. Los expertos en la técnica podrán optimizar las dosificaciones eficaces sin experimentación indebida.

Definiciones

40 A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto exija de cualquier otra manera, se entenderá que los términos “comprender” e “incluir” y sus variaciones (p. ej., “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”) implican la inclusión de un componente, característica, elemento o paso o grupo de componentes, características, elementos o pasos establecidos, pero no la exclusión de ningún otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

45 Como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente de cualquier otra manera.

50 Los siguientes términos y expresiones utilizados en la presente memoria tienen los significados indicados.

Los términos utilizados en la presente memoria pueden ir precedidos y/o seguidos de un solo guión, “-”, o un guión doble, “=”, para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente nombrado y su resto original; un solo guión indica un enlace simple y un guión doble indica un enlace doble. En ausencia de una línea simple o doble, se entiende que se forma un enlace simple entre el sustituyente y su resto original; además, se pretende que los sustituyentes se lean “de izquierda a derecha” a menos que un guión indique lo contrario. Por ejemplo, alcoxicarboniloxi C_1-C_6 y -OC(O)alquilo C_1-C_6 indican la misma funcionalidad; similarmente, arilalquilo y -alquilarilo indican la misma funcionalidad.

60 El término “alqueno”, como se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos, salvo que se indique lo contrario, y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, aunque no de forma limitativa, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 3-decenilo y 3,7-dimetilocta-2,6-dienilo.

65

El término “alcoxi”, como se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, aunque no de forma limitativa, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

5 El término “alquilo”, como se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, salvo que se indique lo contrario. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Cuando un grupo “alquilo” es un grupo de unión entre otros dos restos, entonces también puede ser una
10 cadena lineal o ramificada; Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

15 El término “alquilenno” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena de alquilenno” es un grupo polimetileno, es decir, $-(\text{CH}_2)_n-$, en donde n es un entero positivo, preferiblemente de uno a seis, de uno a cuatro, de uno a tres, de uno a dos o de dos a tres. Una cadena de alquilenno sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se sustituyen con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alquilenno también puede sustituirse en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

20 El término “alquinilo”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, aunque no de forma limitativa, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

25 El término “arilo”, como se utiliza en la presente memoria, significa un fenilo (es decir, arilo monocíclico) o un sistema de anillo bicíclico que contiene al menos un anillo fenilo o un anillo bicíclico aromático que contiene solo átomos de carbono en el sistema de anillo bicíclico aromático. El arilo bicíclico puede ser azuleno, naftilo o un fenilo fusionado con un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquilenno monocíclico o un heterociclilo monocíclico. El arilo bicíclico se une al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro de la porción fenilo del sistema
30 bicíclico, o cualquier átomo de carbono con el anillo naftilo o azuleno. Las porciones de cicloalquilo monocíclico o heterociclilo monocíclico fusionadas del arilo bicíclico se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos oxo y/o tia. Los ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa, azuleno, naftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, dihidroinden-3-ilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidroindol-4-ilo, 2,3-dihidroindol-5-ilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 2,3-dihidroindol-7-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo, inden-4-ilo, dihidronaftalen-2-ilo, dihidronaftalen-3-ilo, dihidronaftalen-4-ilo, dihidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2H-cromen-2-on-5-ilo, 2H-cromen-2-on-6-ilo, 2H-cromen-2-on-7-ilo, 2H-cromen-2-on-8-ilo, isoindolina-1,3-dion-4-ilo, isoindolina-1,3-dion-5-ilo, inden-1-on-4-ilo, inden-1-on-5-ilo, inden-1-on-6-ilo, inden-1-on-7-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxan-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-5-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-6-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on-8-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-6-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-7-ilo, benzo[d]oxazin-2(3H)-on-8-ilo, quinazolin-4(3H)-on-5-ilo, quinazolin-4(3H)-on-6-ilo, quinazolin-4(3H)-on-7-ilo, quinazolin-4(3H)-on-8-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-5-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-6-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-7-ilo, quinoxalin-2(1H)-on-8-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-4-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-5-ilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-on-6-ilo y benzo[d]tiazol-2(3H)-on-7-ilo. En ciertas realizaciones, el arilo bicíclico es (i) naftilo o (ii) un anillo fenilo fusionado con un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquilenno monocíclico de 5 o 6 miembros o un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde los grupos cicloalquilo, cicloalquilenno y heterociclilo fusionados se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que son
45 independientemente oxo o tia.

50 El término “cicloalquilo”, como se utiliza en la presente memoria, significa un sistema de anillo cicloalquilo monocíclico o bicíclico. Los sistemas de anillo monocíclicos son grupos hidrocarbonados cíclicos que contienen de 3 a 8 átomos de carbono, donde dichos grupos pueden estar saturados o insaturados, pero no son aromáticos. En ciertas modalidades, los grupos cicloalquilo están completamente saturados. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillo cicloalquilo bicíclicos son anillos monocíclicos con puente o anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos con puente contienen un anillo cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente alquilenno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo puente de la forma $-(\text{CH}_2)_w-$, donde w es 1, 2, o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillo cicloalquilo bicíclicos fusionados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquilenno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico con puente o fusionado se une al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono contenido en el anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 o 6
65

miembros fusionado con un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo bicíclico fusionado se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

5

El término “halo” o “halógeno”, como se utiliza en la presente memoria, significa -Cl, -Br, -I o -F.

Los términos “haloalquilo” y “haloalcoxi” se refieren a un grupo alquilo o alcoxi, según sea el caso, que se sustituye con uno o más átomos de halógeno en cualquier posición disponible.

10

El término “heteroarilo”, como se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un sistema de anillo bicíclico que contiene al menos un anillo heteroaromático. El heteroarilo monocíclico puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros consiste en dos enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de 6 miembros consiste en tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. El heteroarilo de 5 o 6 miembros se conecta al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, aunque no de forma limitativa, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. La porción cicloalquilo o heterociclilo fusionada del grupo heteroarilo bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. Cuando el heteroarilo bicíclico contiene un anillo cicloalquilo, cicloalqueno o heterociclilo fusionado, entonces el grupo heteroarilo bicíclico se conecta al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido dentro de la porción heteroarilo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Cuando el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo monocíclico fusionado con un anillo benzo, entonces el grupo heteroarilo bicíclico se conecta al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno dentro del sistema de anillo bicíclico. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, aunque no de forma limitativa, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxatiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolin-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolin-1-ilo, furopiridinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, purinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-4-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tienopiridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolilo y 6,7-dihidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-onilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo bicíclico fusionado es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado con un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclilo fusionados se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

35

Los términos “heterociclilo” y “heterocicloalquilo”, como se utilizan en la presente memoria, significan un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S donde el anillo está saturado o insaturado, pero no es aromático. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros puede contener cero o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico se conecta al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, aunque no de forma limitativa, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo y tritanilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fusionado con un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalqueno monocíclico, un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El heterociclo bicíclico se conecta al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en la porción heterociclo monocíclico del sistema de anillo bicíclico. Los ejemplos representativos de heterociclilos bicíclicos incluyen, aunque no de forma limitativa, 2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, 2,3-dihidrobenzotien-2-ilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidro-1H-indolilo y octahidrobenzofuranilo. Los grupos heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia. En ciertas realizaciones, el heterociclilo bicíclico es un anillo heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado con un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalqueno monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo bicíclico se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos que son independientemente oxo o tia.

60

El término “oxo”, como se utiliza en la presente memoria, significa un grupo =O.

65

El término “saturado”, como se utiliza en la presente memoria, significa que la estructura química a la que se hace referencia no contiene ningún enlace múltiple carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo saturado, como se define en la presente memoria, incluye ciclohexilo, ciclopropilo y similares.

5 El término “sustituido”, como se utiliza en la presente memoria, significa que un radical de hidrógeno del resto designado se reemplaza con el radical de un sustituyente específico, siempre que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente factible. El término “sustituible”, cuando se usa en referencia a un átomo designado, significa que unido al átomo hay un radical hidrógeno, que se puede reemplazar con el radical de un sustituyente adecuado.

10 La expresión “uno o más” sustituyentes, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un número de sustituyentes que va desde uno al número máximo posible de sustituyentes basándose en el número de sitios de unión disponibles, siempre que se cumplan las condiciones de estabilidad y factibilidad química mencionadas anteriormente. Salvo que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituable del grupo, y los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. Como se utiliza en la presente memoria, el término “seleccionado independientemente” significa que se pueden seleccionar los mismos valores o valores diferentes para múltiples instancias de una variable dada en un solo compuesto.

20 El término “tia”, como se utiliza en la presente memoria, significa un grupo =S.

El término “insaturado”, como se utiliza en la presente memoria, significa que la estructura química a la que se hace referencia contiene al menos un enlace múltiple carbono-carbono, pero no es aromática. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo insaturado, como se define en la presente memoria, incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo y similares.

25 Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta descripción pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la descripción. Salvo que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente memoria también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la descripción. Tanto los isómeros estereoquímicos *R* como los *S*, así como todas las mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la descripción.

35 Métodos de preparación

Están disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas y condiciones de síntesis química comúnmente conocidas, útiles para sintetizar los compuestos descritos (ver, p. ej., Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, 4.^a edición, Nueva York: Longman, 1978).

45 Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden purificar mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos los medios cromatográficos, tales como HPLC, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Se puede utilizar cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal e invertida, así como las resinas iónicas. Lo más típico es que los compuestos descritos se purifiquen mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o alúmina. Ver, p. ej., *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2.^a edición, eds. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, ed. E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

50 Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como se describe en trabajos estándar, tales como J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en “The Peptides”; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en “Methoden der organischen Chemie”, Houben-Weyl, 4.^a edición, vol. 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, “Aminosäuren, Peptide, Proteine”, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

60 Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar utilizando procedimientos familiares para el experto en la técnica y como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos de fórmula estructural (I), (I-1) o (I-2) se pueden preparar según procedimientos generales (más adelante) y/o procedimientos de síntesis análogos. Un experto en la técnica puede adaptar las secuencias de reacción de los ejemplos 1-6 para que se ajusten a la molécula diana deseada. Por supuesto, en ciertas situaciones, un experto en la técnica utilizará diferentes reactivos para efectuar uno o más de los pasos individuales o utilizará versiones protegidas de algunos de los

sustituyentes. Además, un experto en la técnica reconocería que los compuestos de la descripción se pueden sintetizar utilizando diferentes vías en conjunto.

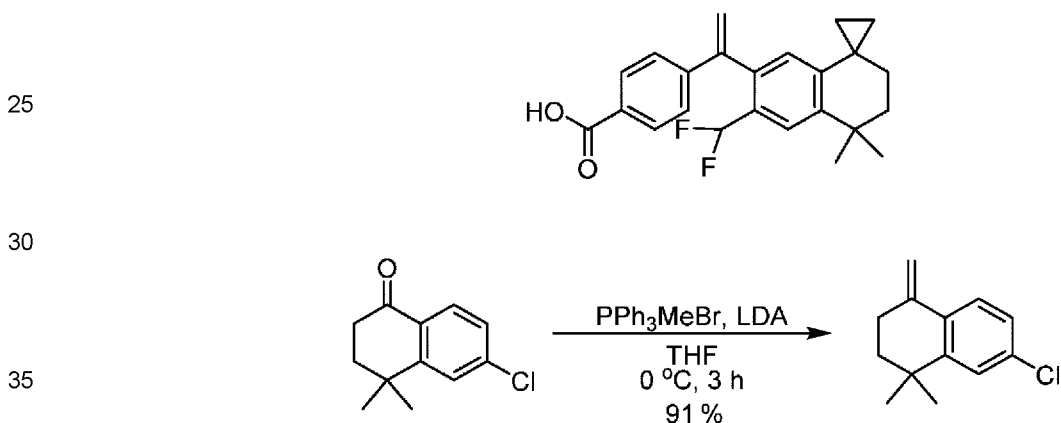
Ejemplos

5 La preparación de los compuestos de la descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse en el sentido de que limitan el alcance o espíritu de la descripción a los procedimientos y compuestos específicos descritos en ellos.

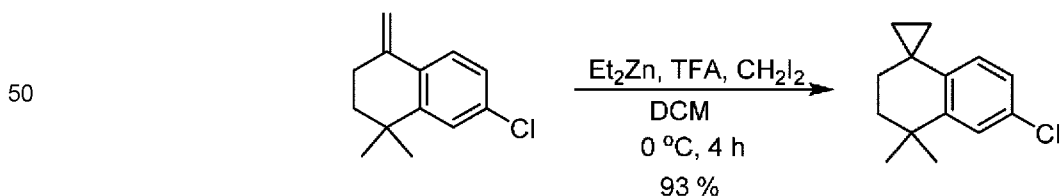
10 Experimentos generales

Todos los reactivos estaban disponibles en el mercado y se utilizaron "tal cual" sin purificación o secado adicional. Se obtuvieron espectros de RMN de ^1H en un instrumento Bruker Ultrashield 400 (400 MHz). Las purificaciones mediante HPLC preparativa se realizaron en un instrumento Agela HS-1000T utilizando acetonitrilo/agua como eluyente. Los análisis de LC/MS se realizaron en un SHIMADZU LCMS-2020EV utilizando una columna Kinetex EVO C-18 100A de 2,6 μm , 50 mm x 3,0 mm, 2,6 μm . El gradiente estándar utilizado fue del 10 % de ACN/ H_2O al 95 % de ACN/ H_2O . La fase acuosa se tamponó con bicarbonato de amonio 5 mM.

20 Ejemplo 1 (ejemplo de referencia): preparación de ácido 4-(1-(6'-(difluorometil)-4',4'-dimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-7'-il)vinil)benzoico (DSP-109; o 109)

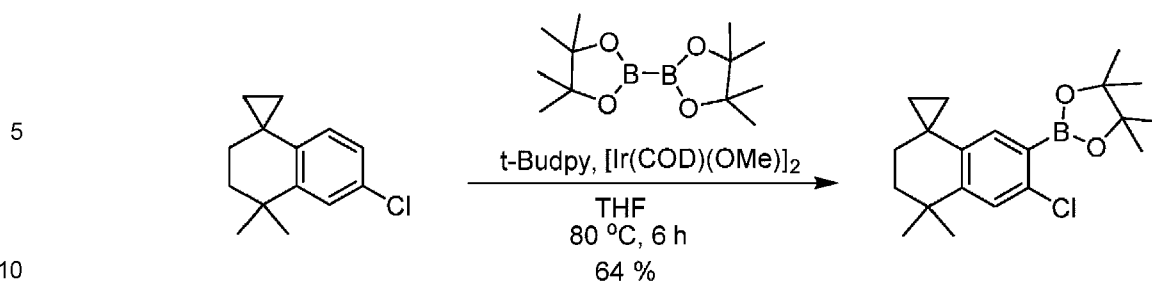


40 A una solución a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ de bromo(metil)trifenil-[5]-fosfano (89,3 g, 250 mmol, 2,6 eq.) en THF (1 l) en una atmósfera de nitrógeno se añadió LDA (2 M en THF, 145 ml, 3,0 eq.) durante 30 minutos. A la solución resultante se le añadió 6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (20 g, 95,8 mmol, 1,0 eq.) durante 30 minutos. La solución resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h y, a continuación, se templó mediante la adición de 1000 g de hielo/ H_2O . La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo para dar 18 g (91 %) de 7-cloro-1,1-dimetil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de un aceite incoloro.

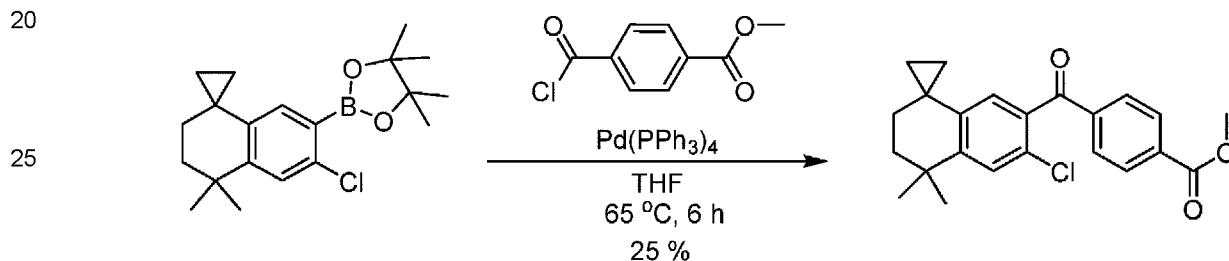


60 A una solución de dietilzinc (106,6 g, 863 mmol, 10 eq.) en diclorometano (650 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió ácido trifluoroacético (84,7 g, 864 mmol, 10 eq.) durante 20 minutos. La solución resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, tras lo cual se añadió diyodometano (233,9 g, 873 mmol, 10 eq.) durante 20 minutos. La solución resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, tras lo cual se añadió 7-cloro-1,1-dimetil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (18 g, 87 mmol, 1,0 eq.) durante 30 minutos. La solución resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h y, a continuación, se templó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (600 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y, a continuación, se concentraron a presión reducida para dar 17,8 g (93 %) de 6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno] en forma de un aceite incoloro.

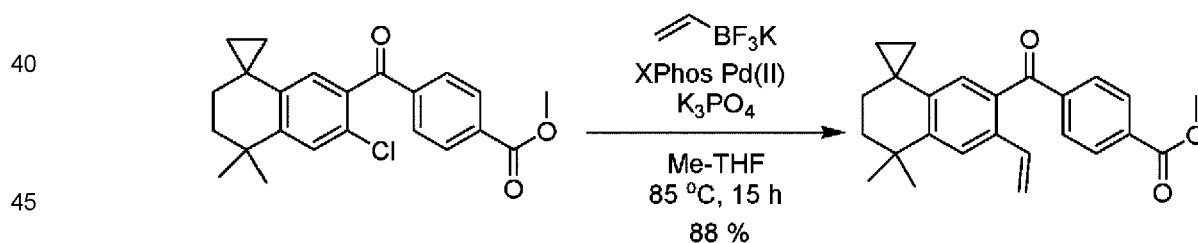
65



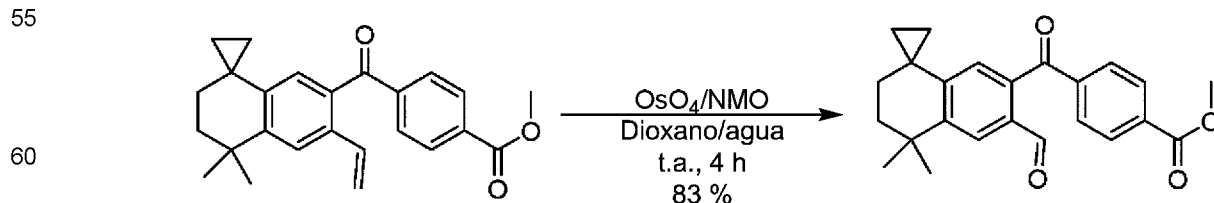
15 Una mezcla de 6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno] (5 g, 23 mmol, 1,0 eq.), 2-metil(2-H)propano piridina (616 mg, 2,3 mmol, 0,1 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (8,66 g, 34 mmol, 1,5 eq.), [Ir(COD)(OMe)₂] (760 mg, 1,15 mmol, 0,05 eq.) en THF (125 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. La mezcla bruta se purificó mediante RP-HPLC preparativa, utilizando como eluyente ACN/H₂O (60 %-90 % 30 min) para dar 5 g (64 %) de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido de color blanco.



30 Una mezcla de 2-(6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5 g, 14,4 mmol, 1,0 eq.), 4-(carbonoclorodil)benzoato de metilo (4,31 g, 21,7 mmol, 1,5 equiv.), K₃PO₄ (4,03 g, 29,0 mmol, 2,0 equiv.) y tetrakis(trifenilfosfano)paladio (1,74 g, 1,5 mmol, 0,1 equiv.) en THF (100 ml) y H₂O (50 ml) se calentó a 65 °C durante 6 h y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. La mezcla bruta se purificó mediante RP-HPLC preparativa, utilizando como eluyente ACN/H₂O (60 %-90 % 30 min) para dar 1,3 g (25 %) de 4-(6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-carbonil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.



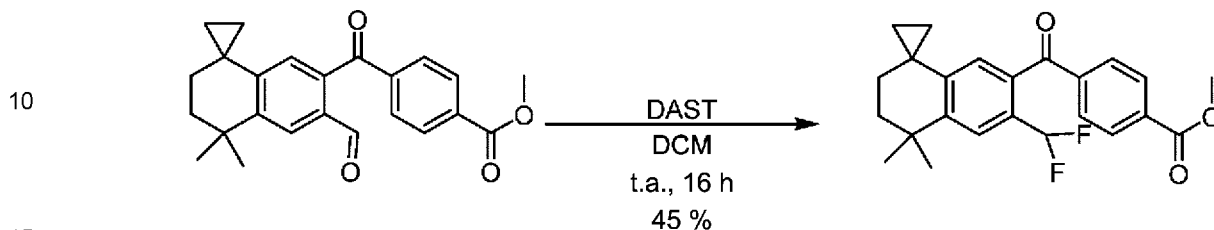
50 Una mezcla de K₃PO₄ (1,27 g, 6,0 mmol, 3,0 eq.), trifluoro(vinil)borato de potasio (0,332 g, 2,4 mmol, 1,2 eq.), 4-([6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il]carbonil)benzoato de metilo (0,7 g, 1,8 mmol, 1,0 eq.), XPhosPd (II) (158 mg, 0,2 mmol, 0,1 eq.) en 2-metil-THF (20 ml) se calentó a 85 °C durante 15 h y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó mediante RP-HPLC preparativa, utilizando como eluyente ACN/H₂O (60 %-90 % 30 min) para dar 0,6 g (88 %) de 4-([6-etenil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il]carbonil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.



65 A una solución de 4-([6-etenil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il]carbonil)benzoato de metilo (0,6 g, 1,6 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (5 ml) se le añadió agua (2,4 ml), 2,6-dimetilpiridina (0,34 g, 3,7 mmol, 2,0 eq.), peryodato de sodio (1,72 g, 8,0 mmol, 5,0 eq.) y tetróxido de osmio (102 mg, 0,4 mmol, 0,2 eq.). La solución

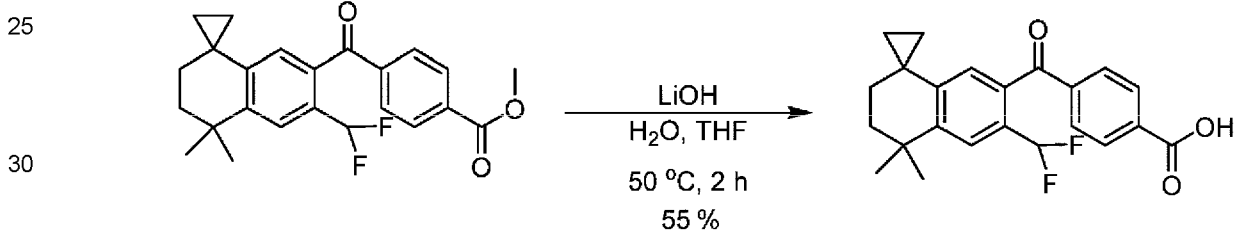
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y, a continuación, se templó mediante la adición de Na₂SO₃ acuoso al 10 % (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente EtOAc/éter de petróleo (1:20) para dar 0,5 g (83 %) de 4-([6-formil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il]carbonil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

5



A una solución de 4-(6-formil-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-carbonil)benzoato de metilo (0,5 g, 1,3 mmol, 1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (5 ml) a -10 °C se le añadió DAST (3,22 g, 20,0 mmol, 15,0 eq.) durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y, a continuación, se templó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 100 ml) y, a continuación, las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 0,24 g (45 %) de 4-(6-(difluorometil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-carbonil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

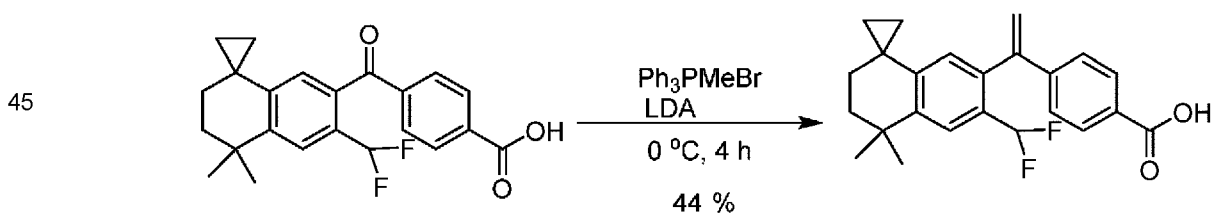
20



A una solución de 4-(6-(difluorometil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-carbonil)benzoato de metilo (150 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) en THF (2 ml) se le añadió LiOH (18 mg, 0,75 mmol, 2,0 eq.) en agua (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 h y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y el THF se retiró a presión reducida. La mezcla acuosa se ajustó hasta un pH de 2 con HCl 1 M y, a continuación, se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 80 mg (55 %) de ácido 4-(6-(difluorometil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-carbonil)benzoico en forma de un sólido de color blanco.

35

40



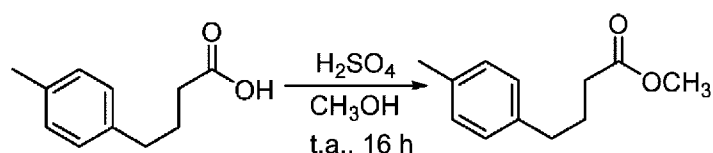
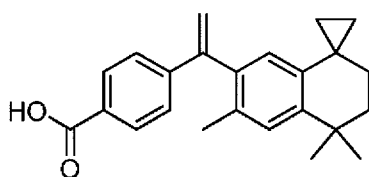
A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio de magnesio (1,3 g, 3,6 mmol, 17,5 eq.) en THF (1 ml) a -30 °C se le añadió LDA (2 M en THF, 1,65 ml, 15,0 eq.) durante 5 minutos. A la solución resultante se le añadió ácido 4-(6-(difluorometil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-carbonil)benzoico (80 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq.) en forma de una solución en THF (5 ml) durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 4 h y, a continuación, se templó mediante la adición de 10 g de hielo/H₂O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). Los extractos combinados se concentraron y se purificaron mediante RP-HPLC, utilizando como eluyente ACN/H₂O (60 %-90 % 30 min) para dar 35 mg (44 %) de ácido 4-(1-(6-(difluorometil)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il)vinil)benzoico en forma de un sólido de color blanco: RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 2H); RMN de ¹⁹F: (376 MHz, CDCl₃, ppm): δ 108,4 (s). LCMS: (ES, m/z): 381 [M-H].

55

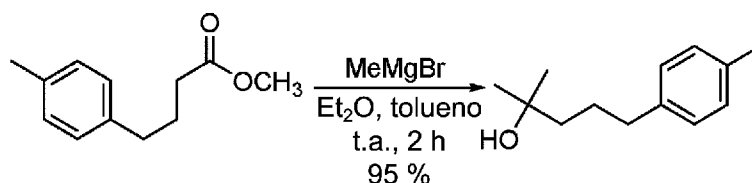
60

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia): preparación de ácido 4-(1-(4',4',6'-trimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-7'-il)vinil)benzoico (DPS-107; 107)

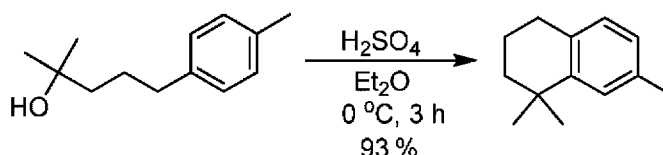
65



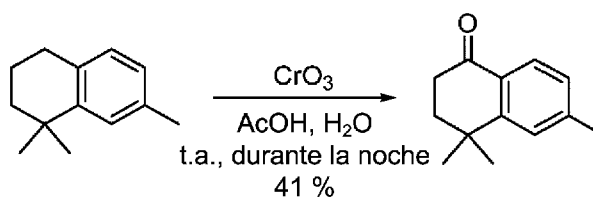
Una mezcla de ácido 4-(4-metilfenil)butanoico (50 g, 260 mmol, 1,0 eq.), MeOH (300 ml) y ácido sulfúrico (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se templó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO_3 (200 ml) y la mezcla acuosa se extrajeron con EtOAc (2x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 59,1 g de 4-(4-metilfenil)butanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.



A una solución de 4-(4-metilfenil)butanoato de metilo (59,1 g, 307 mmol, 1,0 eq.) en éter (500 ml) y tolueno (1 l) se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en éter (3 m, 246 ml, 738 mmol, 2,4 eq.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, a continuación, se templó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). La solución se ajustó hasta un pH de 7 con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (2x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 56,4 g (95 %) de 2-metil-5-(4-metilfenil)pentan-2-ol en forma de un aceite de color amarillo.



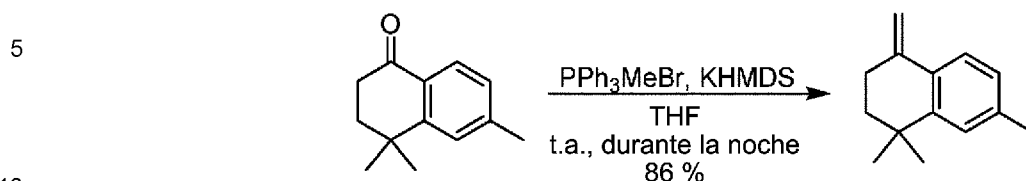
A una solución de 2-metil-5-(4-metilfenil)pentan-2-ol (56,4 g, 293 mmol, 1,0 eq.) en Et_2O a 0 °C se le añadió H_2SO_4 concentrado (350 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y, a continuación, se templó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso diluido (500 ml). La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se neutralizó adicionalmente mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso saturado (500 ml). A continuación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x 500 ml), todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 47,3 g (93 %) de 1,1,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de un aceite de color amarillo.



A una solución de 1,1,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (47,3 g, 271 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético (200 ml) se le añadió una solución de trióxido de cromo (136 g, 1,4 mmol, 5,0 eq.) en ácido acético (542 ml) y H_2O (63 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y, a continuación, se templó mediante la adición de *i*-PrOH (300 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se trató con EtOAc (300 ml). La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se lavó con H_2O (3x 100 ml) y salmuera, se

ES 3 025 182 T3

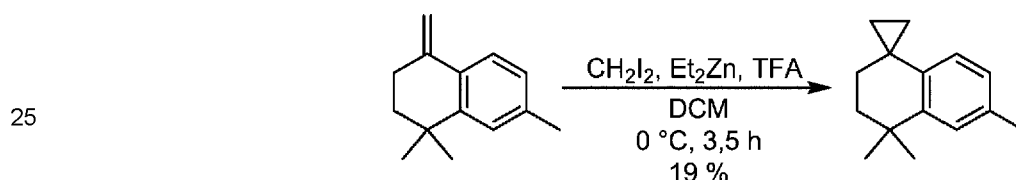
secó (MgSO_4) y se concentró para dar 21 g (41 %) de 4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona en forma de un aceite de color amarillo.



15

20

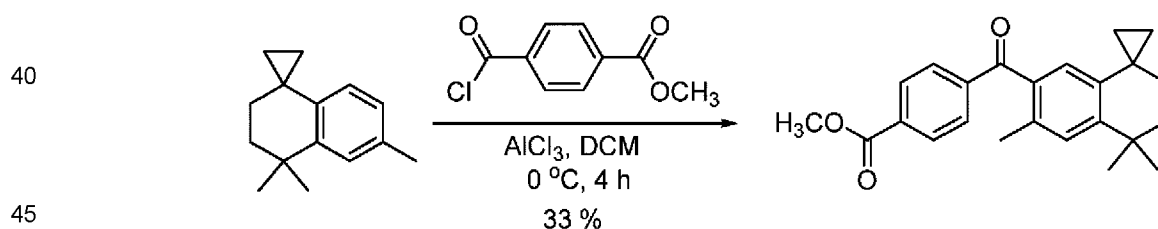
A una solución de PPh_3MeBr (9,7 g, 27,1 mmol, 2,6 eq.) en THF (60 ml) a -10°C se le añadió una solución de hexametildisilazida de potasio en THF (1 M, 27 ml, 27 mmol, 2,6 eq.) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos. A continuación, se añadió una solución de 4,4,6-trimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (2 g, 10,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (40 ml) a la solución de iluro a -10°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y, a continuación, a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de hielo/ H_2O (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter de petróleo (3x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo para dar 1,7 g (86 %) de 1,1,7-trimetil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de un aceite incoloro.



35

40

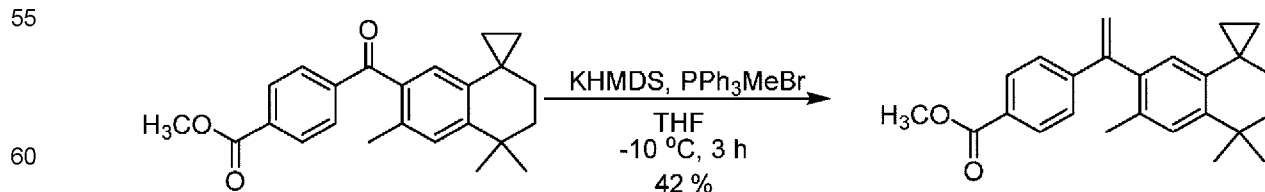
A una solución de dietilzinc en hexano (1 M, 269 ml, 269 mmol, 10 eq.) en CH_2Cl_2 (130 ml) a 0°C se le añadió ácido trifluoroacético (30,7 g, 269 mmol, 10 eq.) gota a gota. La solución se agitó a 0°C durante 1 h y, a continuación, se añadió una solución de 1,1,7-trimetil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (5 g, 26,8 mmol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (50 ml). La solución resultante se agitó a 0°C durante 3,5 h y, a continuación, se templó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (2x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC de fase inversa (columna C18), utilizando como eluyente $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (gradiente del 70-90 %). La retirada de los disolventes dio 1 g (19 %) del espirociclopropano deseado en forma de un aceite de color amarillo.



55

60

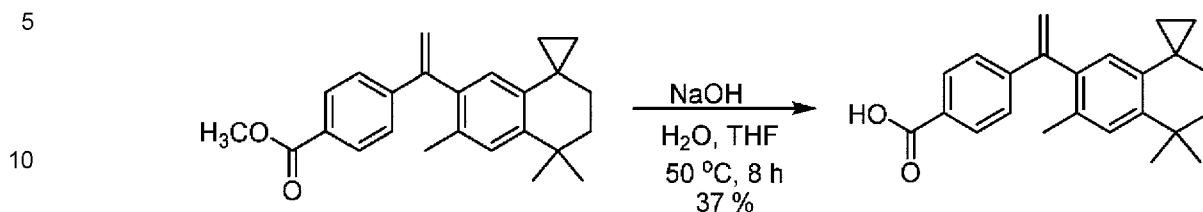
A una suspensión de 4-(carbonocloridoil)benzoato de metilo (546 mg, 2,8 mmol, 1,1 eq.) y tricloruro de aluminio (1,2 g, 7,5 mmol, 3,0 eq.) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C se le añadió el espirociclopropano del paso anterior en forma de una solución en CH_2Cl_2 (5 ml). La solución resultante se agitó a 0°C durante 4 h y, a continuación, se templó mediante la adición de hielo/ H_2O (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC de fase inversa (columna C18), utilizando como eluyente $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (gradiente del 70-100 %). La retirada de los disolventes dio 300 mg (33 %) de la diarilcetona deseada en forma de un sólido de color amarillo claro.



A una solución de PPh_3MeBr (759 mg, 2,15 mmol, 2,50 equiv.) en THF (6 ml) a -30°C se le añadió una solución de hexametildisilazida de potasio en THF (1 M, 2,2 ml, 2,2 mmol, 2,5 eq.). Después de 30 minutos, se añadió una solución de la cetona del paso anterior (300 mg, 0,86 mmol, 1,0 eq.) en THF (1 ml) y la solución resultante se agitó a -10°C durante 1 h. La reacción se templó mediante la adición de H_2O (8 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x

ES 3 025 182 T3

30 ml) y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando como eluyente EtOAc/éter de petróleo (1:50) para dar 125 mg (42 %) del alqueno deseado.

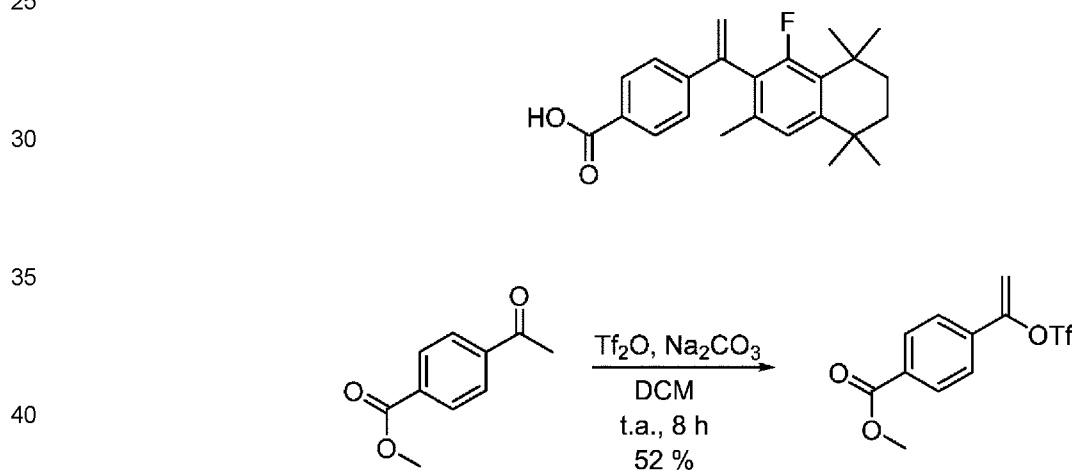


15 Una mezcla del éster del paso anterior (100 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq.), hidróxido de sodio acuoso concentrado (10 ml) y THF (10 ml) se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH de la solución se ajustó a 5 con HCl 1 N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante MPLC de fase inversa (columna C18), utilizando como eluyente ACN/ H_2O que contenía ácido fórmico al 0,05 % (gradiente del 70-85 %). La retirada de los disolventes dio 36 mg (37 %) del ácido carboxílico deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H : (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 7,89-7,87 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 2 H), 7,31-7,29 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,24 (s, 1 H), 1,88 (s, 3 H), 1,74-1,64 (m, 4 H), 1,30 (s, 6 H), 0,87 (s, 2 H), 0,77 (s, 2 H). LC-MS: (ES, m/z): 345,10 $[\text{M-H}]^+$.

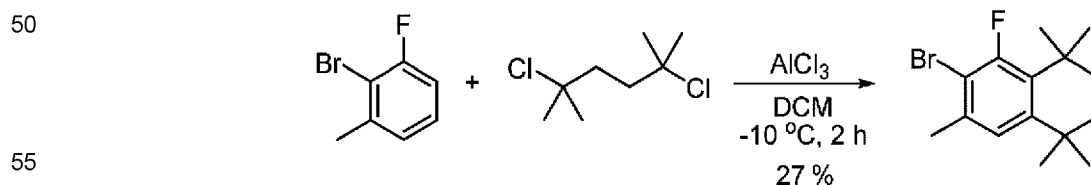
20

Ejemplo 3: preparación de ácido 4-(1-(1-fluoro-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)vinil)benzoico (DSP-106; 106)

25



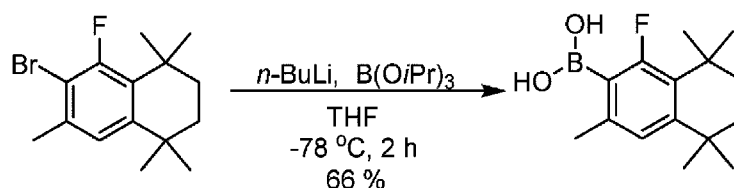
45 Una solución de 4-acetilbenzoato de metilo (17,8 g, 100 mmol, 1,0 eq.), Na_2CO_3 (17,0 g, 160 mmol, 1,6 eq.), Tf_2O (56,4 g, 200 mmol, 2,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y, a continuación, los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se trató con NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml) y, a continuación, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 16 g (52 %) de 4-[1-(trifluorometano)sulfoniloxi]etenil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.



60 A una mezcla de 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (16,0 g, 87,4 mmol, 1,2 eq.), AlCl_3 (1,98 g, 17,5 mmol, 0,20 eq.) en CH_2Cl_2 (90 ml) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió una solución de 2-bromo-1-fluoro-3-metilbenzoceno (14,0 g, 74,1 mmol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h y, a continuación, se templó mediante la adición de H_2O (20 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml) y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar 6 g (27 %) de 6-bromo-5-fluoro-1,1,4,4,7-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de un sólido de color amarillo.

65

5

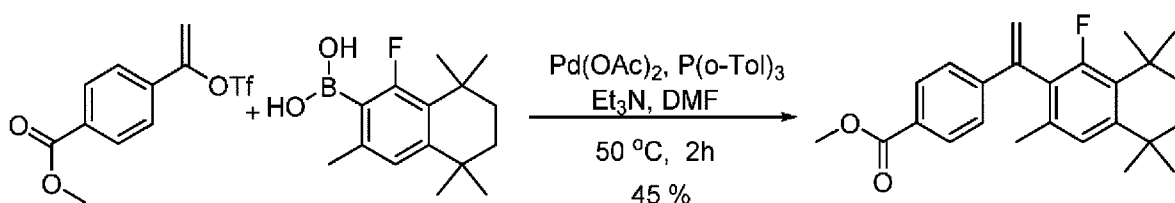


10

A una solución de 6-bromo-5-fluoro-1,1,4,4,7-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1 g, 3,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (30 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió *n*-BuLi en hexano (2,5 M, 2 ml, 5,0 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 h. A la solución resultante se le añadió triisopropil borato (2,4 ml, 10,0 mmol, 3,0 eq.) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, la solución se agitó durante 2 h más a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y, a continuación, se templó mediante la adición de hielo/ H_2O (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 50 ml) y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente EtOAc/éter de petróleo (4:1) para dar 0,58 g (66 %) de ácido (1-fluoro-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)borónico en forma de un aceite de color amarillo.

15

20



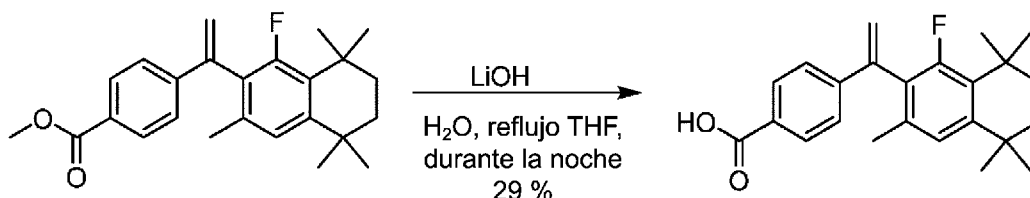
25

30

Una mezcla de ácido (1-fluoro-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)borónico (460 mg, 1,7 mmol, 1,0 equiv.), 4-[1-[(trifluorometano)sulfonyloxi]etenil]benzoato de metilo (595 mg, 1,9 mmol, 1,1 equiv.), Pd(OAc)_2 (20 mg, 0,09 mmol, 0,05 equiv.), p(o-Tol)_3 (42 mg, 0,14 mmol, 0,08 equiv.) y TEA (0,5 ml) en DMF (7 ml) se agitaron a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h, a continuación se enfriaron hasta temperatura ambiente y se templaron mediante la adición de H_2O (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente EtOAc/éter de petróleo (10:1) para dar 300 mg (45 %) de 4-[1-(1-fluoro-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etenil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

35

40



45

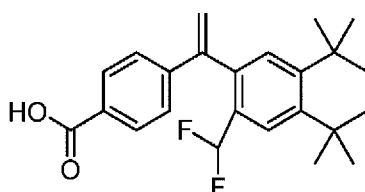
50

A una solución de 4-[1-(1-fluoro-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etenil]benzoato de metilo (215 mg, 0,57 mmol, 1,0 eq.) en THF (7 ml) se le añadió una solución de LiOH acuoso concentrado (7 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH de la solución se ajustó hasta 5 mediante la acción del HCl 1 N. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2x 20 ml) y, a continuación, las capas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna XSelect CSK C18 OBD, 19 x 250 nm, 5 μm); fase móvil A: H_2O (TFA al 0,05 %), fase móvil B: ACN; caudal: 25 ml/min. Gradiente: de 32 % ACN a 68 % ACN en 12 minutos, detector: UV 254, 220 nm). La retirada de los disolventes dio 60 mg (29 %) de ácido 4-[1-(1-fluoro-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etenil]benzoico en forma de un sólido de color blanco: RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,95 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 2 H), 7,36 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,12 (s, 1H), 5,27 (s, 1 H), 2,05 (s, 3 H), 1,73-1,67 (m, 4 H), 1,33-1,31 (m, 12 H). LC-MS: (ES, m/z): 367.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

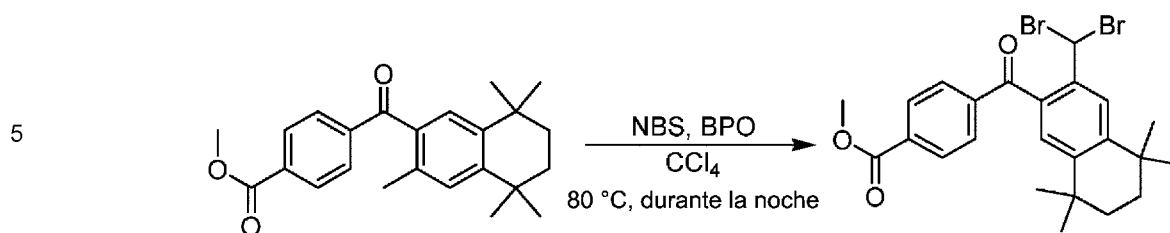
55

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia): preparación de ácido 4-(1-(3-(difluorometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)vinil)benzoico (DSP-103; 103)

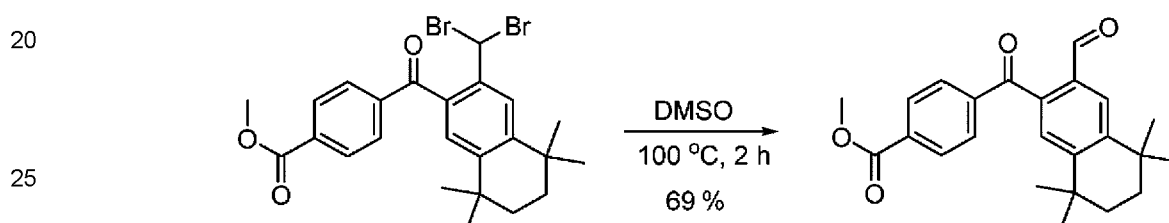
60



65



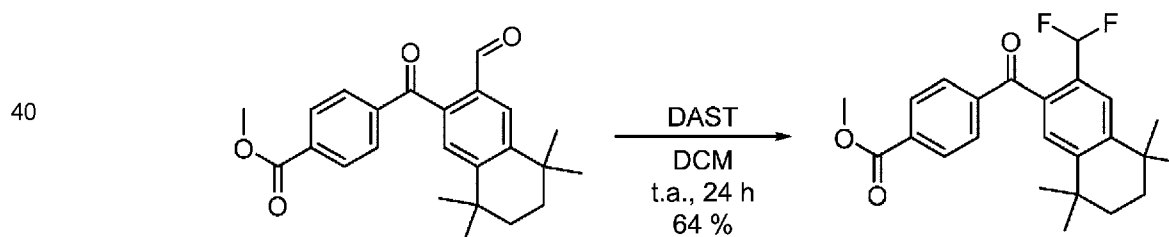
Una solución de 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)carbonil]benzoato (1 g, 2,7 mmol, 1,0 eq.), NBS (3,81 g, 21,9 mmol, 8,0 eq.) y peróxido de benzoilo (200 mg, 0,83 mmol, 0,30 eq.) en CCl_4 (20 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, se templó mediante la adición de H_2O (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2x 20 ml) y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente EtOAc/éter de petróleo (1:50) para dar 1 g de 4-[(3-(dibromometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)carbonil]benzoato de metilo bruto en forma de un sólido de color marrón.



30

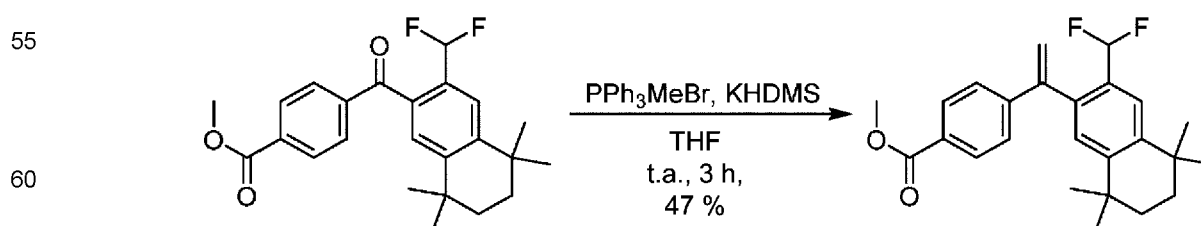
Una solución de 4-[(3-(dibromometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)carbonil]benzoato (1 g, 1,9 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (20 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h y, a continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente EtOAc/éter de petróleo (1:20) para dar 500 mg (69 %) de 4-[(3-formil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)carbonil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

35



50

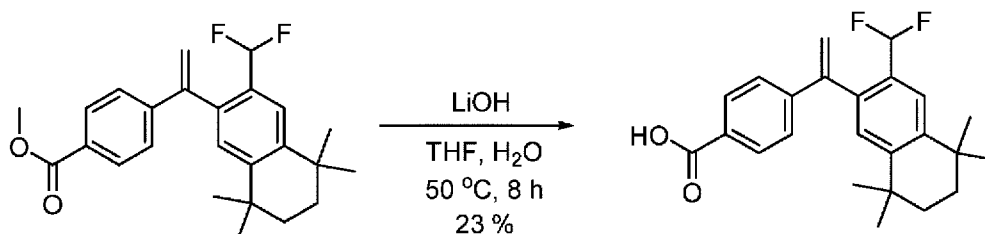
Una solución de 4-[(3-formil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)carbonil]benzoato de metilo (500 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) y trifluoruro de dietilaminoazufre (1,28 g, 7,9 mmol, 6,0 eq.) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y, a continuación, se enfrió hasta 0 °C y se templó mediante la adición de H_2O (20 ml). La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 20 ml) y, a continuación, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo para dar 340 mg (64 %) de 4-[(3-(difluorometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)carbonil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.



65

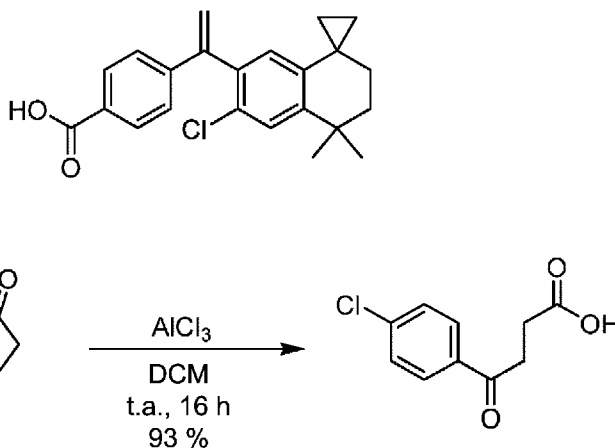
A una solución de Ph_3PMeBr (802 mg, 2,3 mmol, 3,0 eq.) en THF (10 ml) a -30 °C se le añadió una solución de hexametildisilazida de potasio en THF (1 M, 2,6 ml, 2,6 mmol, 3,5 eq.) gota a gota. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 40 minutos, se enfrió a -30 °C y, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 4-[(3-

(difluorometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]carbonil]benzoato de metilo (300 mg, 0,75 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió hasta 0 °C y, a continuación, se templó mediante la adición de H₂O (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x 20 ml) y, a continuación, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente EtOAc/éter de petróleo (0/1-1/50) para dar 140 mg (47 %) de 4-[1-[3-(difluorometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]etenil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

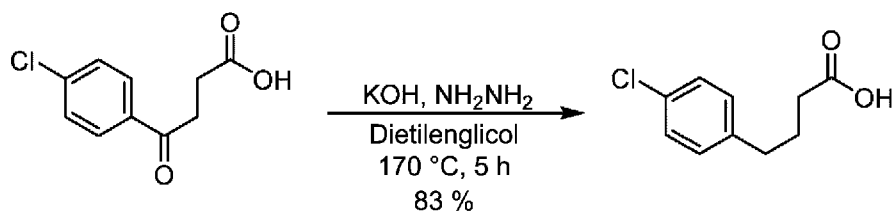


Una mezcla de 4-[1-[3-(difluorometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]etenil]benzoato de metilo (140 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq.) e hidróxido de litio (84 mg, 3,5 mmol, 10,0 eq.) en THF (6 ml) y H₂O (6 ml) se agitó a 50 °C durante 8 h y, a continuación, se enfrió hasta 0 °C, y el pH de la solución se ajustó hasta 5-6 mediante la acción del HCl (1 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa ultrarrápida utilizando las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna C18; fase móvil, 40 % de metanol/agua (que contenía 0,05 % de ácido fórmico) a 100 % de metanol (que contenía 0,05 % de ácido fórmico) durante 15 min; detector UV a 254 nm. La retirada de los disolventes dio 31 mg (23 %) de ácido 4-[1-[3-(difluorometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]etenil]benzoico en forma de un sólido de color blanco: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,51 (t, J = 55,5 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 1,75 (s, 4 H), 1,37 (s, 6 H), 1,28 (s, 6 H). LC-MS: (ES, m/z): [M+H] = 385.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia): preparación de ácido 4-(1-(6'-cloro-4',4'-dimetil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-7'-il)vinil)benzoico (DSP-108; 108)

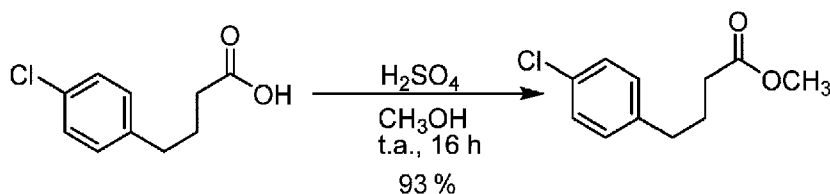


Una mezcla de clorobenceno (50 g, 444 mmol, 1,2 eq.), oxolano-2,5-diona (44,4 g, 444 mmol, 1,0 eq.) y tricloruro de aluminio (74,01 g, 555 mmol, 1,5 eq.) en CH₂Cl₂ (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y, a continuación, se enfrió mediante la adición de HCl 1 M/hielo (600 ml). La mezcla resultante se extrajo con dietil éter (3x 300 ml) y, a continuación, los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 73 g (93 %) de ácido 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoico en forma de un sólido de color blanco.

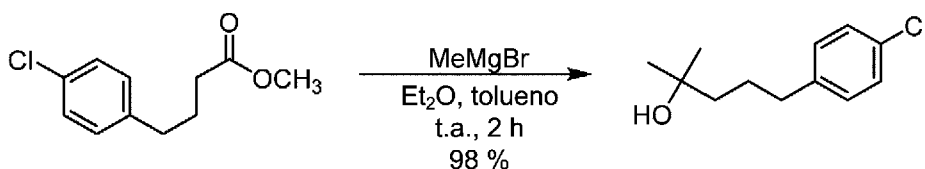


ES 3 025 182 T3

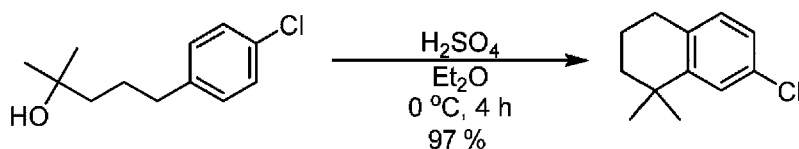
Una solución de ácido 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoico (50 g, 235 mmol, 1,0 eq.), hidrazina (9,78 g, 305 mmol, 1,3 eq.) e hidróxido de potasio (34 g, 606 mmol, 2,6 eq.) en dietilenglicol (250 ml) se calentó a 170 °C durante 5 h y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se templó mediante la adición de HCl acuoso (200 ml). La solución resultante se diluyó con H₂O (100 ml) y el pH de la solución se ajustó hasta 12 mediante la acción del hidróxido de sodio (2 M). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 200 ml) y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 39 g (83 %) de ácido 4-(4-clorofenil)butanoico en forma de un sólido de color amarillo.



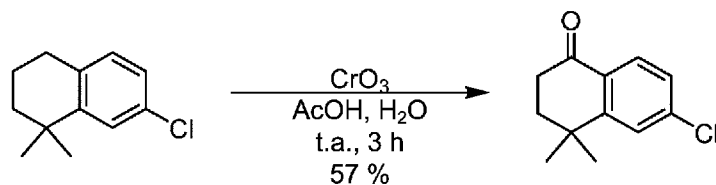
Una solución de ácido 4-(4-clorofenil)butanoico (36 g, 181 mmol, 1,0 eq.) y ácido sulfúrico concentrado (36 ml) en metanol (360 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y, a continuación, se lavó con H₂O (2x 100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 36 g (93 %) de 4-(4-clorofenil)butanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.



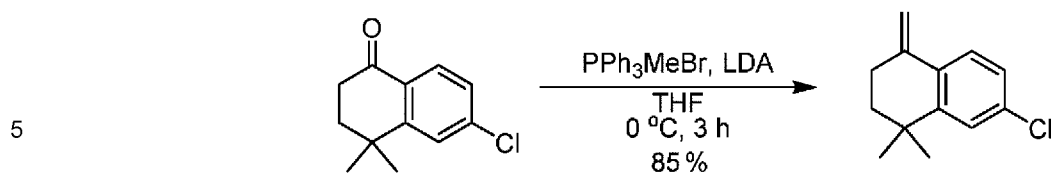
A una solución de 4-(4-clorofenil)butanoato de metilo (36,5 g, 172 mmol, 1,0 eq.) en dietil éter (292 ml) y tolueno (580 ml) a 0 °C se le añadió MeMgBr (49,2 g, 413 mmol, 2,4 eq.) en varios lotes durante 30 minutos. La solución resultante se agitó a 30 °C durante 2 h, tras lo cual se añadió cloruro de amonio saturado (100 ml) y, a continuación, el pH de la solución se ajustó hasta 7 mediante la acción del HCl (2 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x 200 ml) y, a continuación, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 35,7 g (98 %) de 5-(4-clorofenil)-2-metilpentan-2-ol en forma de un aceite de color amarillo.



A una solución de 5-(4-clorofenil)-2-metilpentan-2-ol (35 g, 164,5 mmol, 1,0 eq.) en dietil éter (175 ml) a 0 °C se le añadió ácido sulfúrico (105 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h, tras lo cual la solución se diluyó con H₂O (100 ml). La mezcla se extrajo con dietil éter (3x 100 ml) y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2x 100 ml) y se concentraron a presión reducida para dar 31 g (97 %) de 7-cloro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftaleno en forma de un aceite de color amarillo.

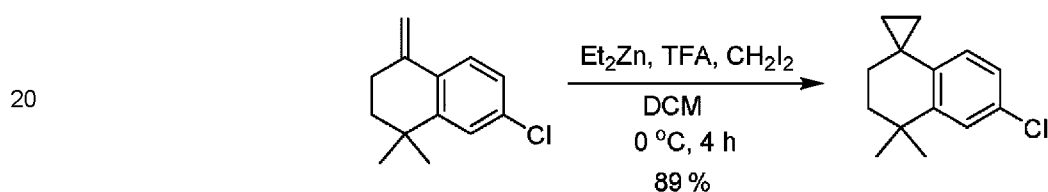


A una solución de 7-cloro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftaleno (15 g, 77,0 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético (225 ml) a 0 °C se le añadió una solución de trióxido de cromo (35,4 g, 354 mmol, 5,0 eq.) en H₂O (225 ml) gota a gota durante 30 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, tras lo cual se añadió *i*-propanol (100 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x 100 ml) y, a continuación, con salmuera. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x 200 ml) y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 9,1 g (57 %) de 6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ona en forma de un aceite de color amarillo.



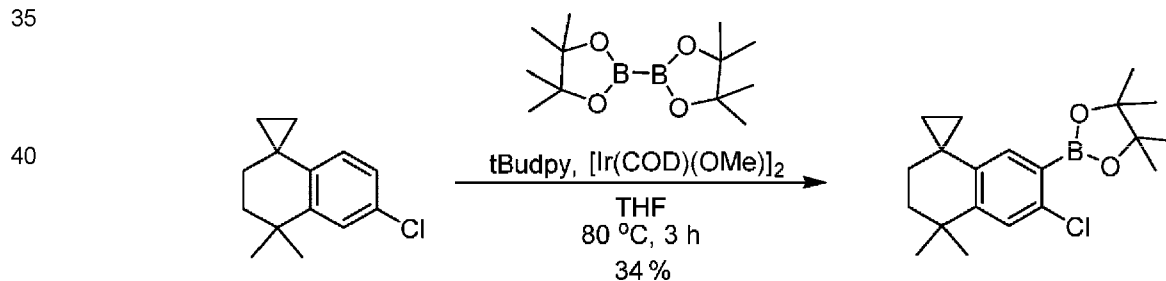
10
15

A una solución de PPh_3MeBr (39,4 g, 110,3 mmol, 3,0 eq.) en THF (450 ml) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió una solución de LDA en THF (1 M, 65 ml, 130 mmol, 3,0 eq.) gota a gota durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió 6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-ona (9 g, 43,1 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) y, a continuación, la solución resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de hielo/ H_2O (40 ml) y, a continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente éter de petróleo para dar 7,6 g (85 %) de 7-cloro-1,1-dimetil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahydronaftaleno en forma de un aceite incoloro.



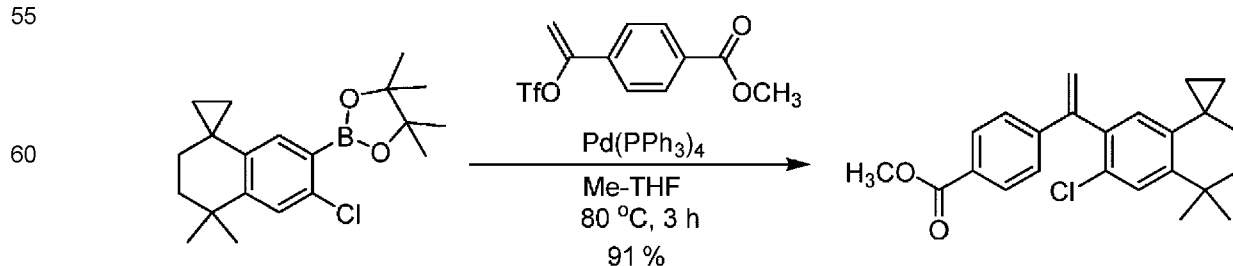
25
30
35

A una mezcla de dietilzinc (47,7 g, 387 mmol, 10,0 eq.) en CH_2Cl_2 (288 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió ácido trifluoroacético (38 g, 387 mmol, 10,0 eq.) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h y, a continuación, se añadió diyodometano (103,9 g, 387 mmol, 10,0 eq.) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h y, a continuación, se añadió una solución de 7-cloro-1,1-dimetil-4-metiliden-1,2,3,4-tetrahydronaftaleno (8 g, 38,7 mmol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (20 ml). La solución resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h y, a continuación, se templó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 200 ml) y, a continuación, las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar 7,6 g (89 %) de 6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno] en forma de un aceite incoloro.

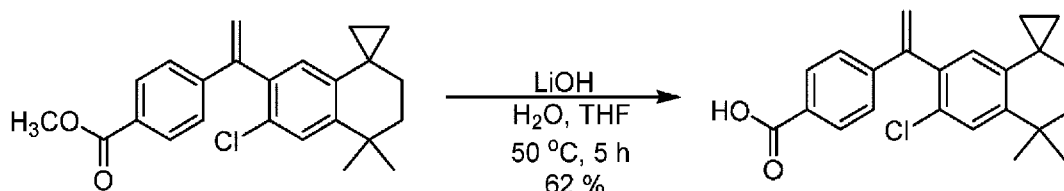


50
55

Una mezcla de 6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno] (1 g, 4,5 mmol, 1,0 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,73 g, 6,8 mmol, 1,50 eq.) en THF (25 ml) se desgasificó 3 veces mediante burbujeo con nitrógeno y, a continuación, se añadieron t-Budpy (123 mg, 0,60 mmol, 0,10 eq.) y bis(metoxiiridio-carbaldehído) (150 mg, 0,30 mmol, 0,05 eq.), y la mezcla resultante se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa utilizando las siguientes condiciones: columna, C_{18} ; fase móvil, ACN/ H_2O , 70 % -90 % en 30 minutos; Detector, UV 210 nm. La retirada de los disolventes dio 530 mg (34 %) de 2-(6-chloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftalen]-7-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un sólido de color blanco.

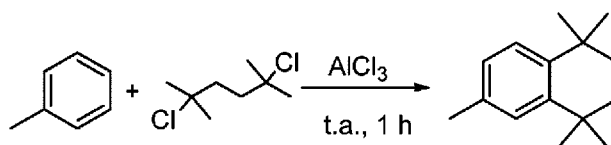
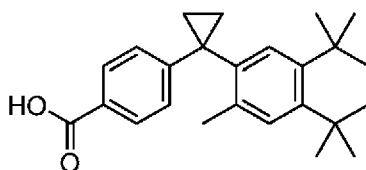


Una mezcla de 4-[1-[(trifluorometano)sulfonyloxi]etenil]benzoato de metilo (522 mg, 1,68 mmol, 1,10 eq.), 2-(6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftalen]-7-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 1,44 mmol, 1,0 eq.) y K_3PO_4 (974 mg, 4,59 mmol, 3,0 eq.) en 2-Me-THF (15 ml) se desgasificó 3 veces mediante burbujeo con nitrógeno y, a continuación, se añadió tetrakis(trifenilfosfano)paladio (177 mg, 0,15 mmol, 0,11 eq.), y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. El producto bruto (10 ml) se purificó mediante HPLC preparativa utilizando las siguientes condiciones: Columna, C18; fase móvil, ACN/H₂O, 70 %-90 % durante 30 minutos; Detector, UV 210 nm. La retirada de los disolventes dio 500 mg (91 %) de 4-(1-(6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftalen]-7-il)vinil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

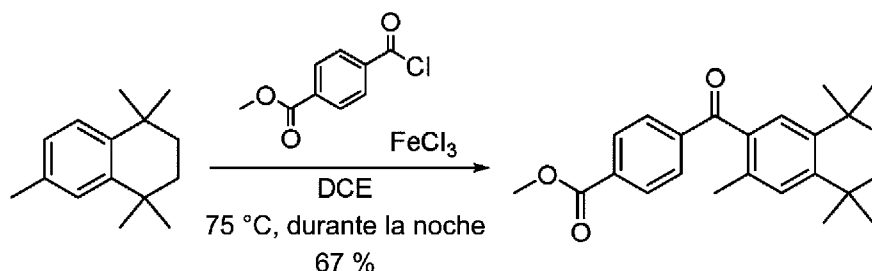


Una mezcla de 4-(1-[6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il]etenil)benzoato de metilo (500 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.), agua (1 ml) e hidróxido de litio (63 mg, 2,6 mmol, 2,0 eq.) en THF (15 ml) se agitó a 50 °C durante 5 h y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó hasta 2 mediante la acción del HCl 2 M y, a continuación, la mezcla se lavó con H₂O (2x 10 ml) y dietil éter (3x 10 ml) y, a continuación, se concentró para dar 300 mg (62 %) de ácido 4-(1-[6-cloro-4,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-espiro[ciclopropano-1,1-naftaleno]-7-il]etenil)benzoico en forma de un sólido de color blanquecino: RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO, ppm): δ 12,93 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,36 (s, 1 H), 1,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 1,66 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 1,31 (s, 6 H), 0,96 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 0,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H). LC-MS: (ES, *m/z*): 367 [M+H]⁺, 365 [M-H].

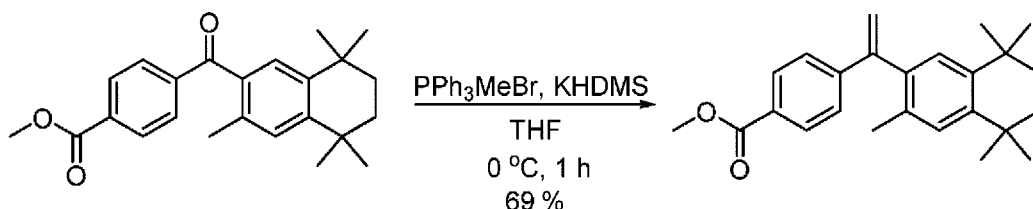
Ejemplo 6 (ejemplo de referencia): preparación de ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopropil)benzoico (DSP-105; 105)



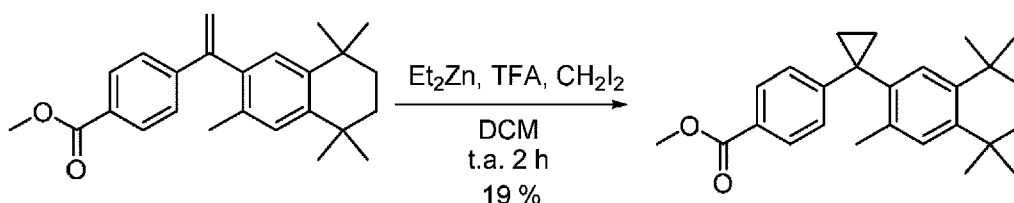
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó metilbenceno (60 ml), 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (5 g, 27,30 mmol, 1,00 eq.). A continuación, se añadió $AlCl_3$ (2,7 g, 20,48 mmol, 0,75 eq.) en varias porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. A continuación, la reacción se templó mediante la adición de 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (1x 50 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna sobre gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado 6,6 g (bruto) de 1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma de un aceite de color amarillo claro.



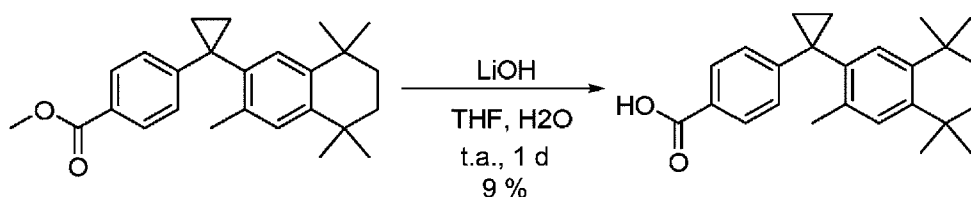
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1,1,4,4,6-pentametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (6,6 g, 32,62 mmol, 1,00 equiv.), DCE (70 ml), 4-(carbonocloridoil)benzoato de metilo (6,5 g, 32,62 mmol, 1,00 eq.), FeCl₃ (300 mg, 1,63 mmol, 0,05 eq.). La solución resultante se agitó durante una noche a 75 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, la reacción se templó mediante la adición de 70 ml de agua. La solución resultante se extrajo con DCM (2x 70 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (1x 100 ml) se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se recristalizó en metanol. Esto dio como resultado 8 g (67 %) de 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)carbonil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color gris.



20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó PPh₃MeBr (1715 mg, 4,80 mmol, 2,50 eq.) y THF (10 ml). A continuación, se añadió KHDMS (1 M) (5,1 ml, 5,11 mmol, 2,66 eq.) gota a gota con agitación a -30 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)carbonil]benzoato de metilo (700 mg, 1,92 mmol, 1,00 eq.) en THF (7 ml) gota a gota con agitación a -30 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación, la reacción se templó mediante la adición de 20 ml de agua a 0 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (1x 20 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado 480 mg (69 %) de 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etenil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.



40 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó Et₂Zn (1 M) (1,4 ml, 1,4 mmol, 10,00 eq.) y DCM (2 ml). A continuación, se añadió TFA (157 mg, 1,39 mmol, 10,00 eq.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación, se añadió CH₂I₂ (370 mg, 1,4 mmol, 10,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. A la mezcla se le añadió una solución de 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etenil]benzoato de metilo (50 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (1 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se templó mediante la adición de 20 ml de agua a 0 °C. El sólido se retiró por filtración. La solución resultante se extrajo con diclorometano (2x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con salmuera (1x 20 ml) y se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado 10 mg (19 %) de 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopropil]benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.



65 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopropil]benzoato de metilo (330 mg, 0,88 mmol, 1,00 equiv.), THF (6 ml), agua (6 ml), LiOH (210 mg, 8,77 mmol, 10,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 día a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó hasta 3 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l) a 0 °C. Los sólidos se recogieron por filtración. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa ultrarrápida utilizando las siguientes condiciones (Intel Flash-1): columna, C18, fase móvil, ACN/agua = 0 aumentando a ACN/agua

= 100 en 30 min; Detector: UV a 254 nm. Esto dio como resultado 30 mg (9 %) de ácido 4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopropil)benzoico en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H : (300 Hz, CDCl_3 , ppm): δ 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 12H). LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=363$.

5

Ejemplo 7: Actividad en las células HL60

Las células HL60 se cultivaron en RPMI, suero bovino fetal al 10 % y se sembraron en placas a una densidad de $0,5 \times 10^6$ células/ml en presencia del compuesto de la descripción, ácido retinoico totalmente trans (ATRA) (control positivo) o DMSO (control negativo) durante 24 horas. Las células se lavaron y bloquearon con suero de conejo antes de la tinción. Se utilizaron anticuerpos de ratón anti-CD45 humano BV711 y anti-CD38 humano PE-Cy7 en presencia de FVS510 (BD Biosciences, San Jose, CA, EE. UU.) para medir la inducción de CD38 como una indicación de la diferenciación celular. Los datos se adquirieron en un citómetro de flujo BD LSR II utilizando el software Diva (BD Biosciences). Los gráficos de flujo se analizaron utilizando FlowJo (V10) y FCS Express (6.06.0014). La inducción de CD38 se muestra como un porcentaje del total de células después de la selección para la exclusión (FSC-H/FSC-A) y la viabilidad (FVS510-) de singletes. Los resultados se muestran en la figura 1. Los compuestos de la descripción inducen la expresión de CD38 dependiente de la dosis en las células HL60, lo que sugiere una diferenciación en fase temprana de los blastocitos leucémicos.

Ejemplo 8: Actividad en las células MOLM14

Se cultivaron células MV4-11 en RPMI, suero bovino fetal al 10 % y se sembraron en placas a una densidad de $0,5 \times 10^6$ células/ml en presencia del compuesto de la descripción, ATRA (control positivo) o DMSO (control negativo) durante 24 horas. Las células se lavaron y bloquearon con suero de conejo antes de la tinción. Se utilizaron anticuerpos de ratón anti-CD45 humano BV711 y anti-CD38 humano PE-Cy7 en presencia de FVS510 (BD Biosciences, San Jose, CA, EE. UU.) para medir la inducción de CD38 como una indicación de la diferenciación celular. Los datos se adquirieron en un citómetro de flujo BD LSR II utilizando el software Diva (BD Biosciences). Los gráficos de flujo se analizaron utilizando FlowJo (V10) y FCS Express (6.06.0014). La inducción de CD38 se muestra como un porcentaje del total de células después de la selección para la exclusión (FSC-H/FSC-A) y la viabilidad (FVS510-) de singletes. Los resultados se muestran en la figura 2. Los compuestos de la descripción inducen la expresión de CD38 dependiente de la dosis en células MV4-11, lo que sugiere una diferenciación en etapa temprana de los blastocitos leucémicos.

Ejemplo 9: Actividad en las células NB4

Las células NB4 se cultivaron en RPMI, suero bovino fetal al 10 % y se sembraron en placas a una densidad de 25.000 células/ml en presencia del compuesto de la descripción, ATRA (control positivo) o DMSO (control negativo) durante 4 días. Las células se lavaron y bloquearon con suero de conejo antes de la tinción. Se utilizaron anticuerpos de ratón anti-CD11b humano PE y Live-Dead Aqua (BD Biosciences, San Jose, CA, EE. UU.) para medir la inducción de CD11b como una indicación de la diferenciación celular. Los datos se adquirieron en un citómetro de flujo BD LSR II utilizando el software Diva (BD Biosciences). Los gráficos de flujo se analizaron utilizando FlowJo (V10) y FCS Express (6.06.0014). La inducción de CD38 se muestra como un porcentaje del total de células después de la selección para la exclusión (FSC-H/FSC-A) y la viabilidad (FVS510-) de singletes. El control positivo ATRA se ejecutó se ejecutó en 4 réplicas. Los resultados se muestran en la figura 3. Los compuestos de la descripción y el bexaroteno muestran niveles similares de actividad de diferenciación en etapa tardía y patrones de respuesta a la dosis.

Ejemplo 10: Actividad de recuento de células

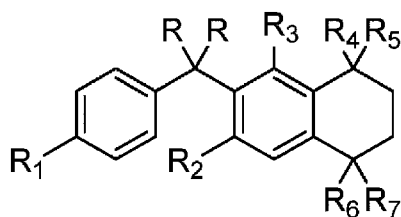
Se cultivaron células NB4 o MV4-11 en RPMI, suero bovino fetal al 10 % y se sembraron en placas a una densidad de 25.000 células/ml en presencia o ausencia del compuesto de la descripción (disuelto en DMSO) durante 5 días. Las células se contaron manualmente en un microscopio óptico utilizando un hemocitómetro y la técnica de exclusión con azul de tripán o en el Nexcelom Cellometer Auto 2000 utilizando la solución de tinción Cellometer Viastain AOPI (Nexcelom CS2-0106). La figura 4 ilustra que las células NB4 muestran una reducción dependiente de la dosis en el recuento de células después de la incubación con los compuestos de la descripción o el bexaroteno, y que la reducción en el recuento de células con los compuestos de la descripción parece mayor que la observada con niveles comparables de bexaroteno. La figura 5 ilustra que las células MV4-11 muestran una reducción dependiente de la dosis en los recuentos de células cuando se incuban con los compuestos de la descripción o ATRA, y que los compuestos de la descripción muestran mayores reducciones en el recuento de células que dosis similares de bexaroteno.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

dos grupos R y el átomo de carbono al que se unen forman =CH₂ o un anillo ciclopropilo;

R₁ es -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₆) o -CON(alquilo C₁-C₆)₂;

R₂ es halógeno o metilo;

R₃ es halógeno;

R₄ y R₅ son independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

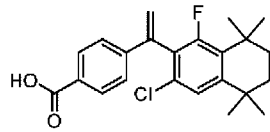
R₆ y R₇ son independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, o R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈;

en donde cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N (alquilo C₁-C₆)₂, -OH, alcoxi C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆.

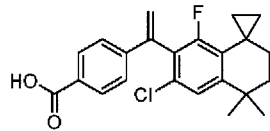
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dos grupos R y el átomo de carbono al que se unen forman =CH₂.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dos grupos R y el átomo de carbono al que se unen forman un anillo ciclopropilo.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R₁ es -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆).
5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R₁ es -CO₂H.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R₂ es metilo.
7. El compuesto de cualquiera de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R₃ es fluoro.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈; o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más R₈; o R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un ciclopropilo no sustituido.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R₄ y R₅ son independientemente alquilo C₁-C₆; o R₄ y R₅ son independientemente metilo.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈; o R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más R₈; o R₆ y R₇ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un ciclopropilo no sustituido.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R₆ y R₇ son independientemente alquilo C₁-C₆; o R₆ y R₇ son independientemente metilo.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R₄ y R₅ forman, junto con los átomos de carbono a los que se unen, un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más R₈; y R₆ y R₇ son independientemente alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes grupos:

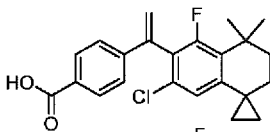
5



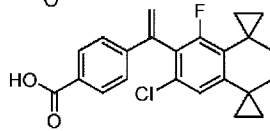
10



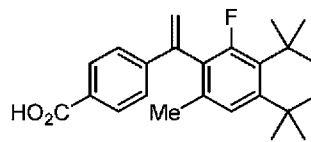
15



20



25



30

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35

14. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

40

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para utilizar en un método para tratar el cáncer, un trastorno autoinmunitario y/o la dermatitis cutánea, o un método para mejorar la función del sistema inmunitario.

45

50

55

60

65

Figura 1

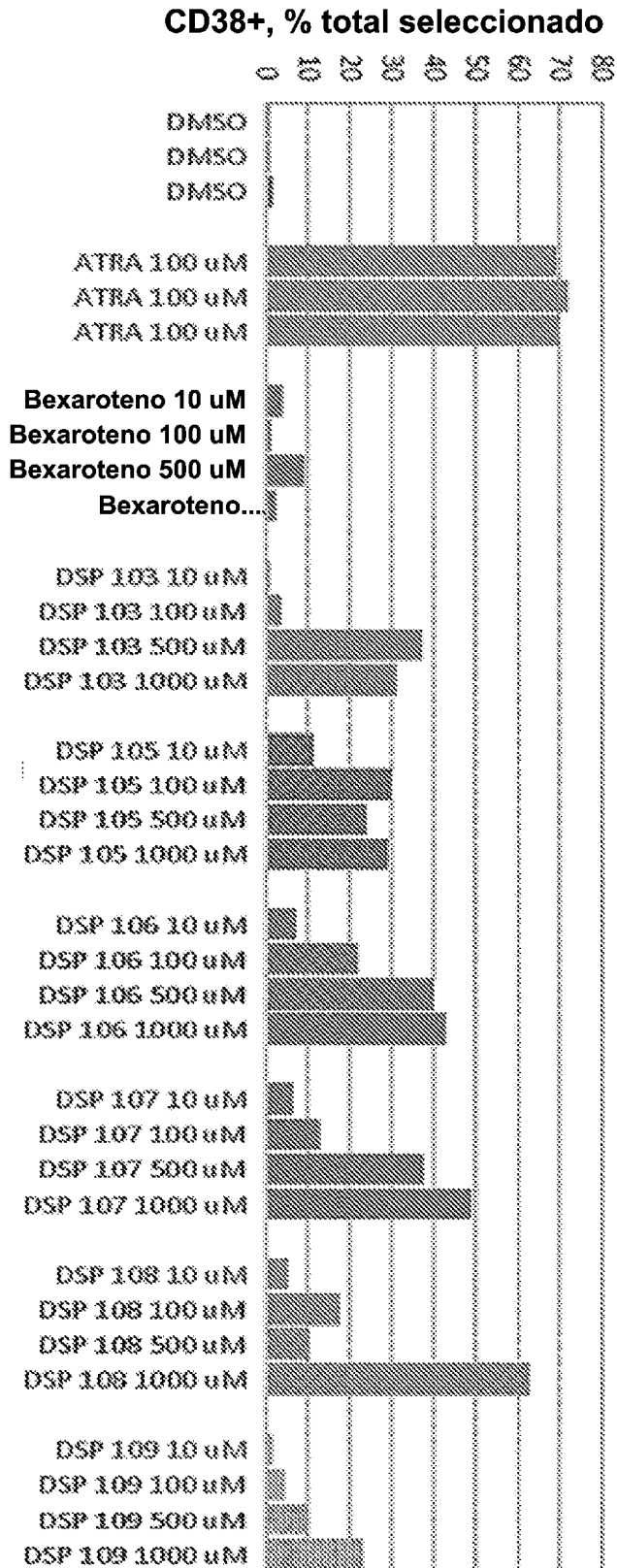


Figura 2

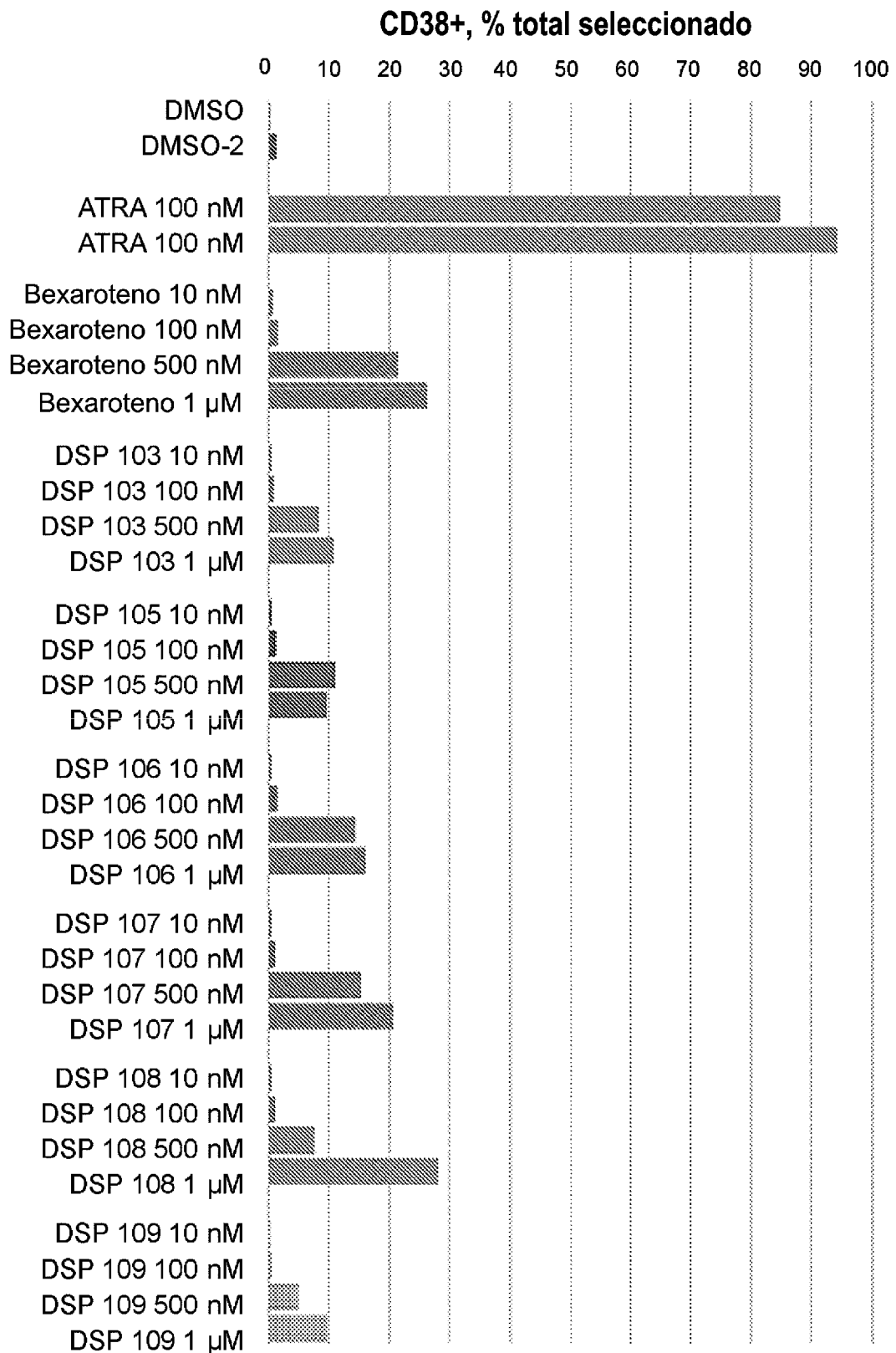


Figura 3

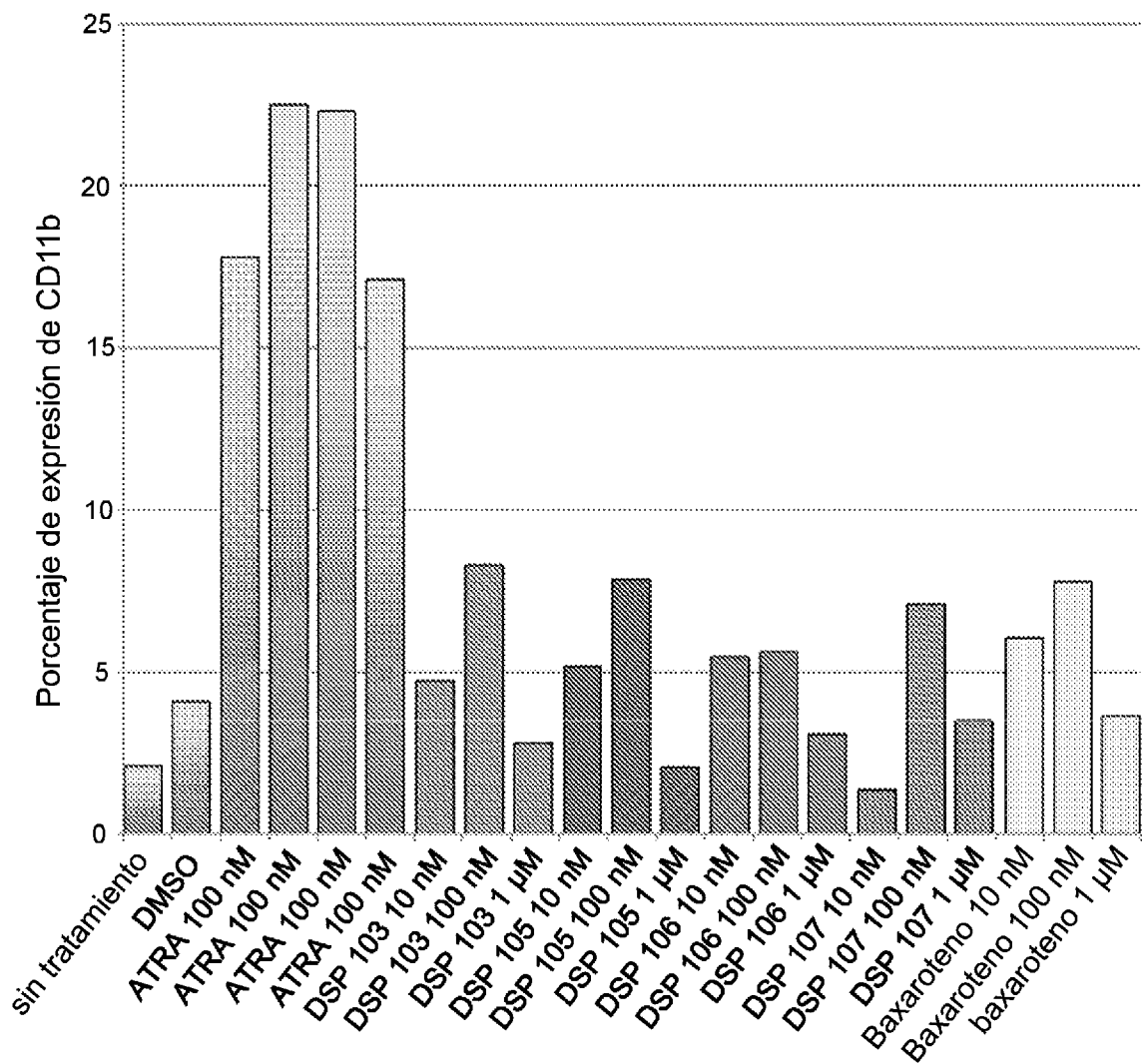


Figura 4

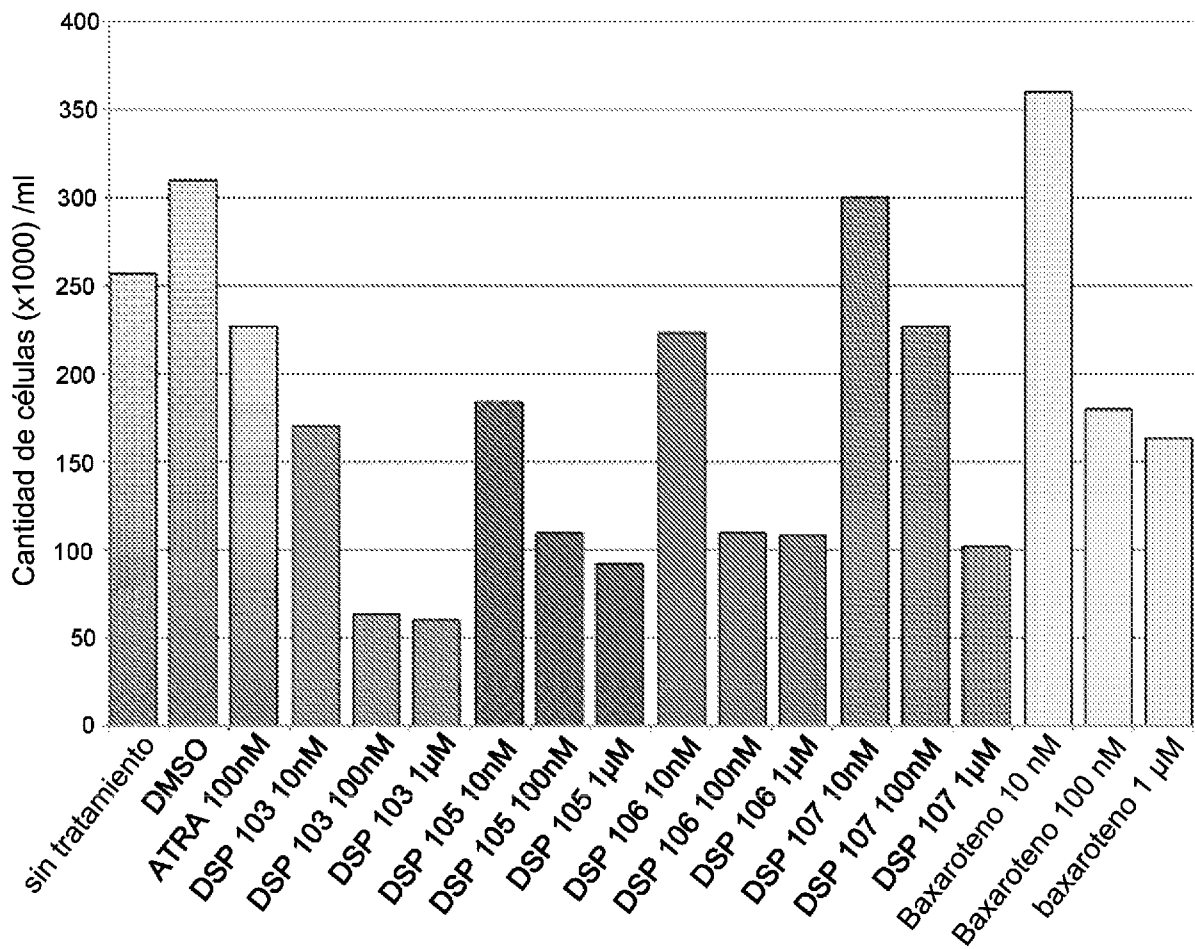


Figura 5

