

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-010431- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 16:28:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PREPARACIÓN DE (R) Y (S) N-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)-6-METOXIFENIL)-1-(2,3-DIHIDROXIPROPIL) CICLOPROPAN-1-SULFONAMIDA Y DERIVADOS PROTEGIDOS DE LOS MISMOS.

SOLICITANTE: ARDEA BIOSCIENCES, INC

DIRECCIÓN: 4939 Directors Place, San Diego, CA 92121 US.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 24 Enero 2012

P2012/000008



No. 12-010431-00000-0000

Fecha: 2012-01-24 16:28:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000008

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: ARDEA BIOSCIENCES, INC.Dirección: 4939 Directors Place, San Diego,
California 92121. Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: EstadounidenseLugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: 1) Andreas MADERNA 2) Jean-Michel VERNIER.Dirección: 1) 54 Pyngyp Road, Stony Point, New York 10980 Estados
Unidos de América 2) 5150 Sea Mist Ct., San Diego, CA 92121 Estados
Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: 1) Estadounidense y 2) Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/004222Fecha Julio 10, 2010Publicación Internacional No. WO 2011/009541Fecha Enero 27, 2011

6

Título (54) PREPARACIÓN DE (R) Y (S)- N-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)-6-METOXIFENIL)-1-(2,3-DIHIDROXIPROPIL) CICLOPROPAN-1-SULFONAMIDA Y DERIVADOS PROTEGIDOS DE LOS MISMOS.

Clasificación Internacional (51) C07C 303/38; C07C 303/40; C07C 309/82; C07C 309/85; C07C 311/28.

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Julio 24, 2009

Julio 24, 2009

(31) Número de Solicitud

61/228,509

61/228,501

9

Comprobante de pago No. 12-Fecha Enero de 2012

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Adjunto copia simple. Ver original Exp. No. 11-116.967.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver original Exp. No. 11-116.967.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

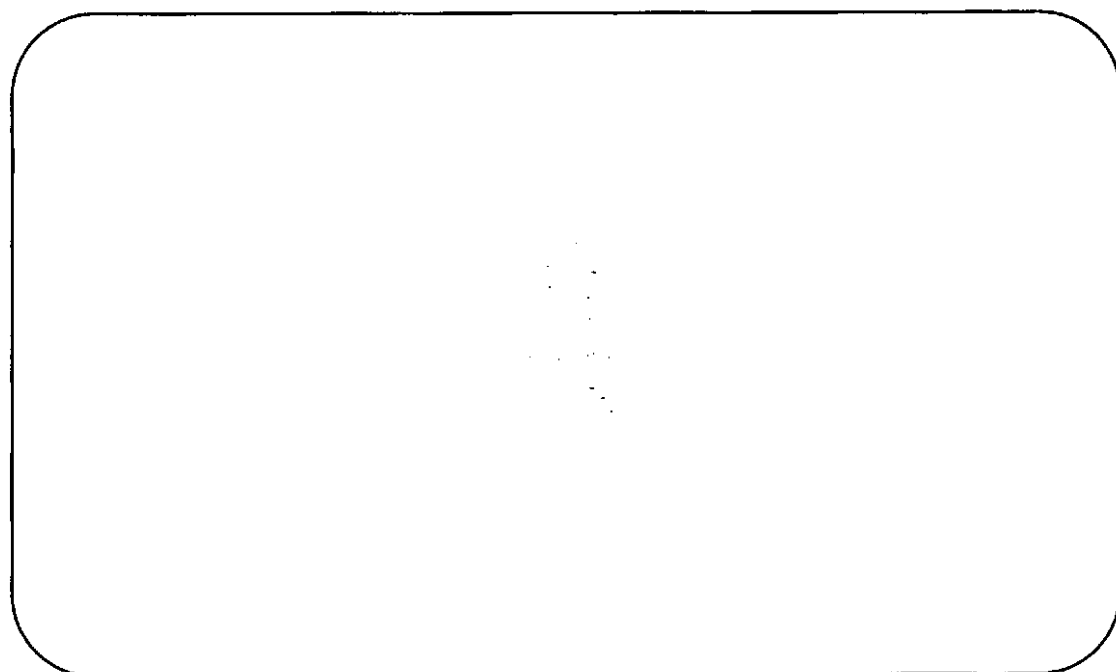
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 002640

Bogotá D.C., Enero 11 de 2012 - 16:34:36

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409132846	11/01/2012	25.031.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				<u>\$590.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-010431-00000-0000

Fecha: 2012-01-24 16:28:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 67

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 11 de 2012 - 16:34:45

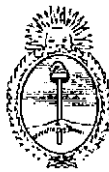
3



ISABEL MARTINEZ DIEGO
MATRICULA 4452
ESCRIBANA

N 013963440

1 FOLIO 661. PRIMERA COPIA. SUSTITUCION DE MANDATO.- DAGMAR MES-
2 SERER POR "ARDEA BIOSCIENCES, INC." A CARLOS REINALDO OLARTE Y
3 OTRO.- ESCRITURA NUMERO DOSCIENTOS CINCUENTA Y DOS. En la Ciu-
4 dad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a sie-
5 te de septiembre del año dos mil once, ante mi, escribana au-
6 torizante, comparece doña Dagmar MESSERER, soltera, mayor de
7 edad, con documento nacional de identidad n° 20.383.892, veci-
8 na de esta Ciudad y de mi conocimiento, doy fe, así como que
9 dice: Que SUSTITUYE a favor de los señores CARLOS REINALDO
10 OLARTE y/o JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ, para que lo ejerzan
11 conjunta, separada e indistintamente, el mandato otorgado por
12 "ARDEA BIOSCIENCES, INC." domiciliada en 4939 Directors Place,
13 San Diego, California 92121, Estados Unidos de América, trans-
14 cripto por escritura n° 210 de fecha 24 de septiembre de 2009,
15 ante mi, al folio 558 de este mismo Registro, que en primera
16 copia tengo a la vista, doy fe, y copiada dice: "Folio 558.
17 Primera Copia. Transcripcion de mandato.- "Ardea Biosciences,
18 Inc." a Dagmar Messerer. Escritura doscientos diez. En la Ciu-
19 dad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a
20 veinticuatro de septiembre del año dos mil nueve, ante mi, es-
21 cribana autorizante, comparece doña Dagmar MESSERER, soltera,
22 mayor de edad, con documento nacional de identidad n°
23 20.383.892, vecina de esta Ciudad y de mi conocimiento, doy
24 fe, así como que dice: Que para su TRANSCRIPCION en el proto-
25 colo de este Registro, me entrega un poder otorgado por ARDEA



N 013963440

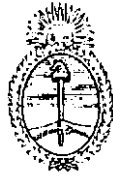
BIOSCIENCES, INC, domiciliada en 4939 Directors Place, San 26
Diego, California 92121, Estados Unidos de América, el que en 27
su original con su correspondiente traducción y legalización, 28
tengo a la vista, doy fe, y copiado dice: "PODER. Los abajo 29
firmante/s Ardea Biosciences, Inc, domiciliados en 4939 Direc- 30
tors Place, San Diego, California 92121, EEUU declaran por el 31
presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general amplio y su- 32
ficiente para recabar de las autoridades argentinas, sud y 33
centroamericanas así como mexicanas que correspondan, la ob- 34
tención de patentes de invención, el registro y la renovación 35
de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o 36
nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a 37
cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al 38
objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripcio- 39
nes, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y re- 40
clamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar 41
testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y va- 42
lores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las auto- 43
ridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, 44
les confieren mandato para que en su nombre y representación 45
puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente 46
los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran en la Repú- 47
blica Argentina, en Sudamerica, Centroamérica y México, con 48
motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes 49
de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad inte- 50



ISABEL MARTINEZ DIEGO
MATRICULA 4952
ESCRIBANA

N 013963441

1 lectual que actualmente posean o adquirieran en lo sucesivo,
2 promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, co-
3 rreccionales, civiles o comerciales contra los falsificadores,
4 usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
5 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, se-
6 guir los juicios por oposición u otros en que fueran parte co-
7 mo actores o demandados, defender el nombre, las marcas, pa-
8 tentes y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o
9 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo
10 de nulidad. Al efecto, podrán presentarse con escritos, quere-
11 llas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autori-
12 dad judicial, presentar testigos, documentos y demás justifi-
13 cativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombra-
14 mientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a
15 juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, ta-
16 char, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o media-
17 ción, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embargos
18 preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
19 pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y ob-
20 tener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir
21 de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general
22 practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al
23 desempeño de este mandato. Podrán asimismo sustituir el pre-
24 sente poder en todo o en parte. En relación a Brasil, este po-
25 der incluye recibir citaciones, intimaciones, notificaciones



N 013963441

en dicho país conforme el artículo 217 de la Ley Brasileira 26
9279/96 y/o hacer substituciones a otros abogados / agentes 27
brasileros con facultad para recibir dichas citaciones, inti- 28
maciones, notificaciones. Dado y firmado en San Diego CA 29
09/02/09. Sigue una firma ilegible." "TRADUCCIÓN PUBLICA. (A 30
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional, por la 31
sociedad "Ardea Biosciences, Inc", con sede en San Diego, Ca- 32
lifornia, EE.UU., aparecen las siguientes certificaciones, que 33
traducidas dicen:) La versión en inglés es para su información 34
únicamente.- Dado y firmado en (ilegible) San Diego, CA, - 02- 35
09-09.- CERTIFICACIÓN DE CALIFORNIA PARA TODO USO (ilegible) 36
Estado de California, Condado de San Diego - El 2 de setiembre 37
de 2009 compareció personalmente ante mí Jackie Hannah, Escri- 38
bana, Barry Quast quien demostró en base a prueba suficiente, 39
que es la persona cuya firma en el instrumento adjunto es au- 40
téntica y que procede de su persona, y me comprobó que su fir- 41
ma en el instrumento es auténtica. Certifico bajo pena de per- 42
jurio, según las leyes de California, que lo que consta arriba 43
es fiel y exacto. En fe de lo cual firmo y estampo el sello 44
oficial - Firma: (firmado) Jackie Hannah - (Sello:) Jackie 45
Hannah, Mandato N°1800633; Escribana Pública de California, 46
Condado de San Diego, Mi mandato vence el 8 de junio de 2012. 47
OPCIONAL - Descripción del documento adjunto: PODER. Cantidad 48
de páginas: 1 (una).- Carácter del firmante: Nombre Barry 49
Quast - Cargo: Director-Gerente - (Impresión digital). CONDADO 50



ISABEL MARTINEZ DIEGO
MATRICULA 4452
ESCRIBANA

N 013963442

1 DE SAN DIEGO - ASESOR EN JEFE DE REGISTRO-SECRETARIO DEL CON-
2 DADO - Oficina del Registrador del Condado: 1600 Pacific
3 Highway, Oficina 260. Yo, David Butler, Ase-
4 sor/Registrador/Funcionario del Condado, del Condado de San
5 Diego, Estado de California, que por la ley tiene su sello,
6 CERTIFICO POR EL PRESENTE que JACKIE HANNAH, cuya firma figura
7 al pie del Certificado de Prueba o Reconocimiento en el ins-
8 trumento anexo y que figura allí, era en la fecha de dicho ju-
9 ramento o Prueba de Reconocimiento, Escribana Pública en y pa-
10 ra dicho Condado, debidamente comisionada y juramentada, y de-
11 bidamente autorizada por la ley de dicho Estado para adminis-
12 trar juramentos y tomar reconocimientos y Pruebas de Instru-
13 mentos Públicos y otros documentos escritos a ser registrados
14 en dicho Estado. Conozco la letra de dicha Escribana Pública y
15 creo que la firma en dicha declaración jurada o Certificado de
16 Prueba de Reconocimiento es auténtica. Certifico además que
17 según las leyes del Estado de California dicho juramento o
18 Certificado de Prueba o reconocimiento son requeridos provis-
19 tos de sello, pero la impresión de dicho sello no está obliga-
20 da por las leyes del Estado de California de registrarse en mi
21 despacho o en ningún otro lugar. Fechado el 2 de setiembre de
22 2009 - Doy fe - (Firma ilegible, aclarada:) DAVID BUTLER, Ase-
23 sor del Condado/Jefe de Registro/-Funcionario- (Sello:) Ase-
24 sor/Jefe de Registro/Funcionario del Condado de San Diego. Su-
25 cursales con oficinas disponibles que están bajo su servicio.



N 013963442

ESTADO DE CALIFORNIA - SECRETARIO DE ESTADO. Solicitado para 26
ser usado en Argentina - No podrá usarse en los Estados Unidos 27
de América. APOSTILLA - (Convención de La Haya del 5 de octu- 28
bre de 1961) - País: Estado Unidos de América. Este documento 29
público fue firmado por David Butler, que procedió en su ca- 30
rácter de Asesor/Registrador/Secretario del Condado de San 31
Diego, Estado de California, y lleva el sello del Condado de 32
San Diego, Estado de California.- Certificado en San Diego, el 33
2 de setiembre de 2009, por el Secretario de Estado del Estado 34
de California - Número 723539- (Sello:) Hay un sello aplicado: 35
Gran sello del Estado de California - Firma Devra Bowen- Se- 36
cretaria de Estado - (Hay otro firma ilegible) ES TRADUCCIÓN 37
FIEL del documento de referencia, que en idioma inglés tengo a 38
la vista y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, a 39
21 de setiembre de 2009.- Sigue una firma ilegible. Hay un se- 40
llo que dice: Laura Thieberger Matrícula de Traductores Aleman 41
- Frances Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III - 93 (La Plata) 42
Ingles Tomo III Folio 14 (Cap.) Tomo III Folio 329 (La Plata) 43
Colegio Traductores Públicos nº 173. Sigue la legalización de 44
la firma de la Traductora Laura Thieberger realizada por el 45
Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires. 46
ES COPIA FIEL, doy fe. LEIDA que le es, así la otorga y firma 47
ante mi, doy fe. Dagmar Messerer.- Hay un sello. Ante mí: 48
l. Martinez Diego. Concuerda con su escritura matriz que pasó 49
ante mi al folio 558 del Registro 2011 a mi cargo, doy fe. Pa- 50



ACTUACIÓN NOTARIAL



N 013963443

1 ra la apoderada expido la presente primera copia en tres se-
2 llos de actuación notarial números N 011263613 correlativos al
3 presente, los que firmo y sello en el lugar y fecha de su
4 otorgamiento. Hay un sello I. Martinez Diego", ES COPIA FIEL,
5 doy fe, LEIDA que le es, así la otorga y firma ante mi, doy
6 fe. DAGMAR MESSERER.- Hay un sello. Ante mí: I.MARTINEZ DIEGO.
7 CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mi al folio
8 661 del Registro 2011 a mi cargo, doy fe. PARA LOS APODERADOS
9 expido la presente PRIMERA COPIA en cuatro sellos de actuación
10 notarial números N 013963440 correlativos al presente, los que
11 firmo y sello en el lugar y fecha de su otorgamiento.

ISABEL MARTINEZ DIEGO
MATRICULA 4452
ESCRIBANA

CECBA - LEY404 GCBA

APOSTILLA

110908 **116695**



08/09/2011

12:29:52

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION

110908 **484052**



08/09/2011

12:29:52



3963443

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50



L 010354312

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ISABEL MARTINEZ DIEGO**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **110908484052/0** La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Jueves 8 de Septiembre de 2011



[Handwritten signature]
Est. ELENA NORMA PETRAFORUNA
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA



REPÚBLICA ARGENTINA
MINISTERIO de
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO



COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
El presente documento público DE LEGALIZACIÓN
Ha sido firmado por ELENA NORMA PIETRAPERTOSA
Quien actúa en calidad de CONSEJERA
Lleva el sello/timbre del COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.
En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES El día 08/09/2011
Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO (Convenio 02/09/2003).
Bajo el Número: 110908116695
Sello/Timbre:

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: REPÚBLICA ARGENTINA
El presente documento público DE LEGALIZACIÓN
2. Ha sido firmado por ELENA NORMA PIETRAPERTOSA
3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA
4. Lleva el sello/timbre del COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.
5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 08/09/2011
7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO (Convenio 02/09/2003).
8. Bajo el Número: 110908116695
9. Sello/Timbre:
10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS
APOSTILLA
COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

ESC. ALBERTO HORACIO MUÑOZ
COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
CONSEJERA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
27 January 2011 (27.01.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/009541 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 303/38 (2006.01) C07C 309/85 (2006.01)
C07C 303/40 (2006.01) C07C 311/28 (2006.01)
C07C 309/82 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/004222

(22) International Filing Date:

10 July 2010 (10.07.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/228,509 24 July 2009 (24.07.2009) US
61/228,501 24 July 2009 (24.07.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ARDEA BIOSCIENCES, INC. [US/US]; 4939 Directors Place, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MADERNA, Andreas [US/US]; 54 Pyngyp Road, Stony Point, New York 10980 (US). VERNIER, Jean-Michel [FR/US]; 5150 Sea Mist Ct., San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agent: WILLIAMS, Howard; BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Law & Patents,

Patents & Licensing, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

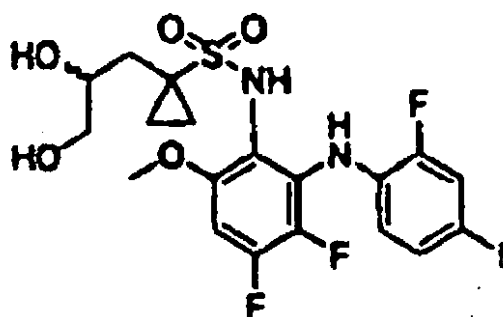
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PREPARATION OF (R)- AND (S)-N-(3, 4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-IODOPHENYLAMINO)-6-METHOXYPHENYL)-1-(2, 3-DIHYDROXYPROPYL)CYCLOPROPANE-1-SULFONAMIDE AND PROTECTED DERIVATIVES THEREOF



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to the preparation of (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide. (I)

WO 2011/009541 A1

BHC 093080_FC-Text

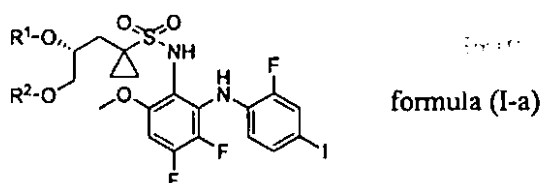
PREPARATION OF (R)- AND (S)-N-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-IODOPHENYLAMINO)-6-METHOXYPHENYL)-1-(2,3-DIHYDROXYPROPYL)CYCLOPROPANE-1-SULFONAMIDE AND PROTECTED DERIVATIVES THEREOF

BACKGROUND OF THE INVENTION

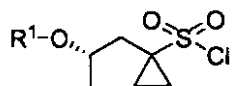
[0001] The present invention relates to the fields of pharmaceutical chemistry and synthetic organic chemistry. (R)-N-(3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide are known to possess inhibitory properties against MEK enzymes and are of therapeutic value (see US published patent application US 2008/0058340 A1). Described herein are methods for their preparation.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0002] Provided herein are processes for preparing compounds of formula (I-a):



comprising, contacting 5,6-difluoro-N¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine with a compound



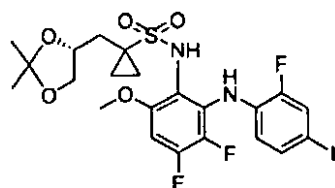
of formula (II-a): R²-O, wherein

R¹ is H or an alcohol protecting group;

R² is H or an alcohol protecting group; or

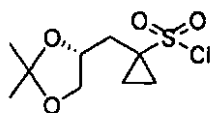
R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

[0003] In some embodiments, the compound of formula (I-a) is (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

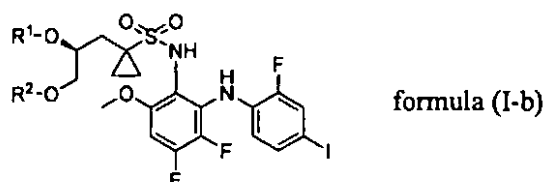


[0004] In some embodiments, the compound of formula (II-a) is (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride:

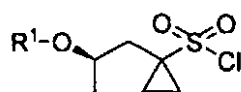
BHC 093080_FC-Text



[0005] Also provided herein are processes for preparing compounds of formula (I-b):



comprising, contacting 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine with a compound



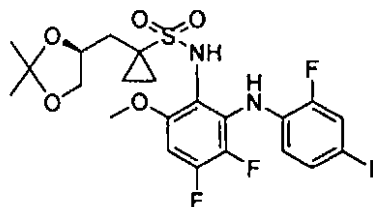
of formula (II-b): R^2-O- , wherein

R^1 is H or an alcohol protecting group;

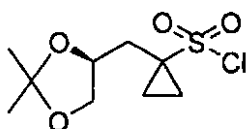
R^2 is H or an alcohol protecting group; or

R^1 and R^2 together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

[0006] In some embodiments, the compound of formula (I-b) is (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

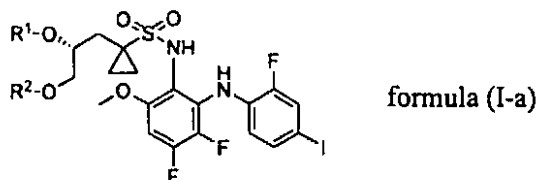


[0007] In some embodiments, the compound of formula (II-b) is (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride:



[0008] Also provided herein are processes for preparing (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, comprising, contacting a compound of formula (I-a) with an acid, a base or a nucleophile; or exposing the compound of formula (I-a) to UV light:

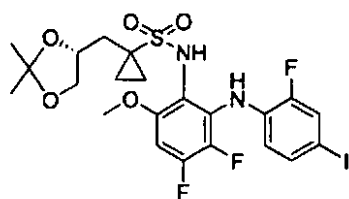
BHC 093080_FC-Text



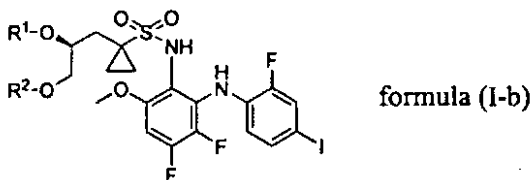
wherein

R¹ is H or an alcohol protecting group;R² is H or an alcohol protecting group; orR¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

[0009] In some embodiments, the compound of formula (I-a) is (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide:



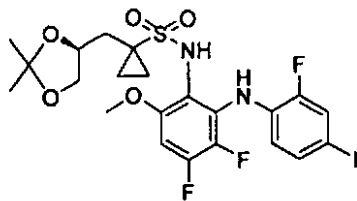
[0010] Also provided herein are processes for preparing (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, comprising, contacting a compound of formula (I-b) with an acid, a base or a nucleophile; or exposing the compound of formula (I-b) to UV light:



wherein

R¹ is H or an alcohol protecting group;R² is H or an alcohol protecting group; orR¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

[0011] In some embodiments, the compound of formula (I-b) is (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide:

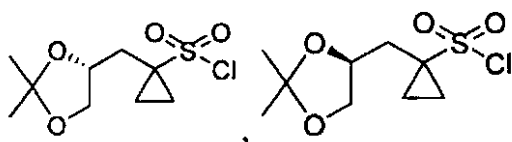


BHC 093080_FC-Text

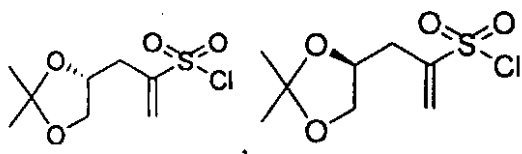
[0012] In some embodiments, R^1 is H and R^2 is an alcohol protecting group. In further or additional embodiments, R^2 is H and R^1 is an alcohol protecting group. In further or additional embodiments, both R^1 and R^2 are alcohol protecting groups. In further or additional embodiments, both R^1 and R^2 are hydrogen. In further or additional embodiments, the protecting groups are the same. In further or additional embodiments, the protecting groups are different. In further or additional embodiments, R^1 and R^2 together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group. In further or additional embodiments, the cyclic 1,2-diol protecting group is a 5-membered cyclic 1,2-diol protecting group. In further or additional embodiments, the cyclic 1,2-diol protecting group is 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl.

[0013] Also provided herein are compounds useful for the preparation of (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide or (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

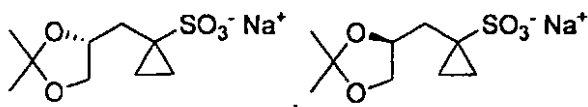
[0014] In some embodiments, the compounds (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride and (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride are provided:



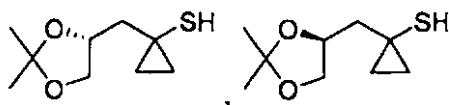
[0015] In some embodiments, the compounds (R)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride and (S)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride are provided:



[0016] In some embodiments, the compounds sodium (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate and sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate are provided:

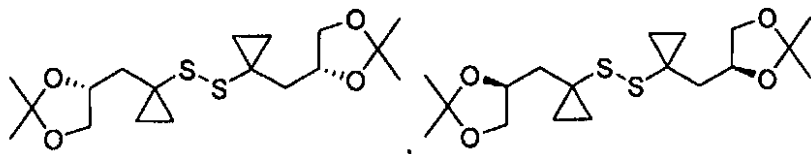


[0017] In some embodiments, the compounds (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropanethiol and (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropanethiol are provided:



BHC 093080_FC-Text

[0018] In some embodiments, the compounds 1,2-bis(1-(((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane and 1,2-bis(1-(((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane are provided:



INCORPORATION BY REFERENCE

[0019] All publications and patent applications mentioned in this specification are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0020] The novel features of the invention are set forth with particularity in the appended claims. A better understanding of the features and advantages of the present invention will be obtained by reference to the following detailed description that sets forth illustrative embodiments, in which the principles of the invention are utilized, and the accompanying drawings of which:

[0021] Figure 1 represents three HPLC traces of N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, wherein the top trace 1(a) is the HPLC trace of the crude material, co-injected with an authentic sample of the (-) enantiomer (obtained via chiral separation of the racemic mixture of both isomers); the middle trace 1(b) is the HPLC trace of the crude material; and the lower trace 1(c) is the HPLC trace of the crude material, co-injected with an authentic sample of the (+) enantiomer (obtained via chiral separation of the racemic mixture of both isomers).

[0022] Figure 2 represents the ¹H NMR spectrum of sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate in CD₃OD.

[0023] Figure 3 represents the ¹³C NMR spectrum of sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate in CD₃OD.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0024] While preferred embodiments of the present invention have been shown and described herein, it will be obvious to those skilled in the art that such embodiments are provided by way of example only. Numerous variations, changes, and substitutions will now occur to those skilled in the art without departing from the

BHC 093080_FC-Text

invention. It should be understood that various alternatives to the embodiments of the invention described herein may be employed in practicing the invention. It is intended that the following claims define the scope of the invention and that methods and structures within the scope of these claims and their equivalents be covered thereby.

[0025] It is often desirable to have alternate methods for the preparation of useful compounds. Described herein are various methods for the preparation of (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide which are known to possess inhibitory properties against MEK enzymes.

I. PREPARATION OF COMPOUNDS

Method of Chemical Synthesis

[0026] The discussion below is offered to illustrate how, in principle, to gain access to the compounds claimed under this invention and to give details on certain of the diverse methods available for use in assembling the compounds of the invention. However, the discussion is not intended to define or limit the scope of reactions or reaction sequences that are useful in preparing the compounds of the present invention. The compounds of this invention may be made by the procedures and techniques disclosed in the Examples section below, as well as by known organic synthesis techniques.

[0027] Methods known to a practitioner of ordinary skill in the art may be identified through various reference books and databases. Suitable reference books and treatise that detail the synthesis of reactants useful in the preparation of compounds described herein, or provide references to articles that describe the preparation, include for example, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Additional suitable reference books and treatise that detail the synthesis of reactants useful in the preparation of compounds described herein, or provide references to articles that describe the preparation, include for example, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R. V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J.

BHC 093080_FC-Text

(editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes.

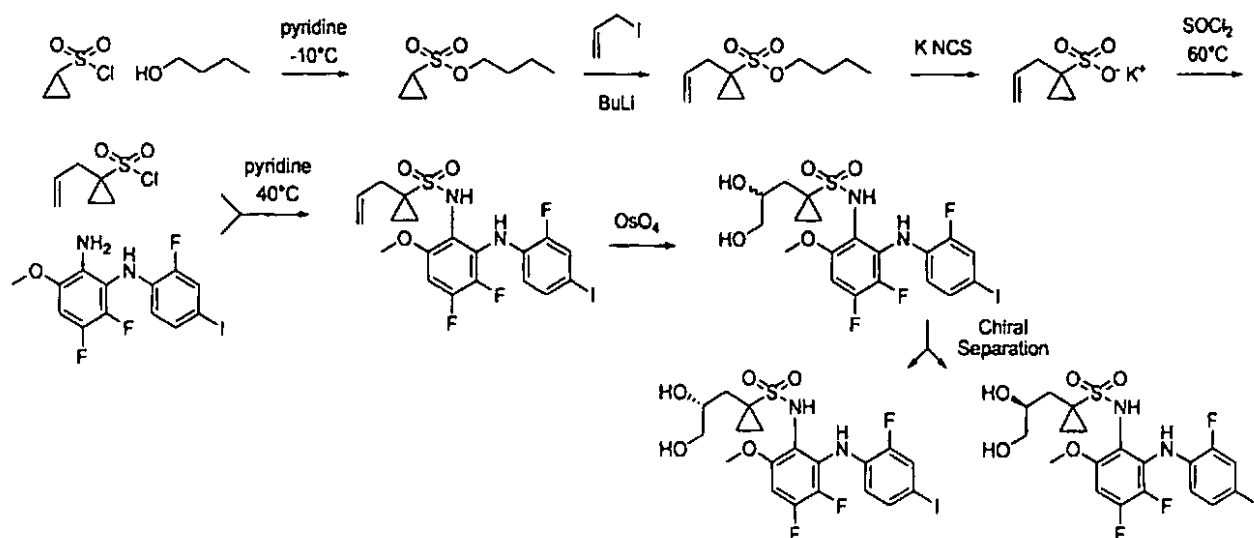
[0028] In general, the compounds used in the reactions described herein may be made according to organic synthesis techniques known to those skilled in this art, starting from commercially available chemicals and/or from compounds described in the chemical literature. "Commercially available chemicals" may be obtained from standard commercial sources including Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire UK), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), and Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

[0029] Specific and analogous reactants may also be identified through the indices of known chemicals prepared by the Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, which are available in most public and university libraries, as well as through on-line databases. Chemicals that are known but not commercially available in catalogs may be prepared by custom chemical synthesis houses, where many of the standard chemical supply houses (*e.g.*, those listed above) provide custom synthesis services.

Method A: Achiral Synthesis, followed by chiral separation

The achiral synthesis of N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide has been described previously, (see US published patent application US 2008/0058340 A1), and is summarized below in scheme 1. The product is obtained as a racemic mixture of the (R) and (S) enantiomers, which are separated via chiral HPLC.

BHC 093080_FC-Text



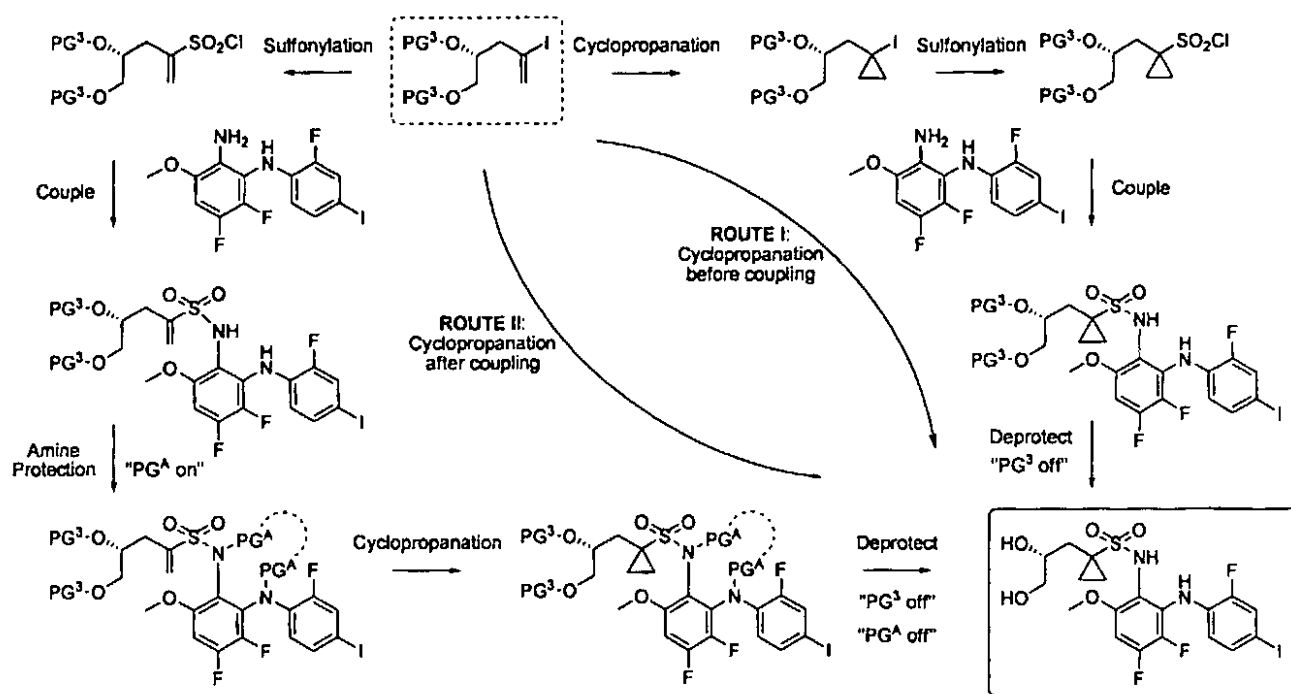
Scheme 1: Achiral synthesis of N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

Method B: Synthesis from chiral starting materials

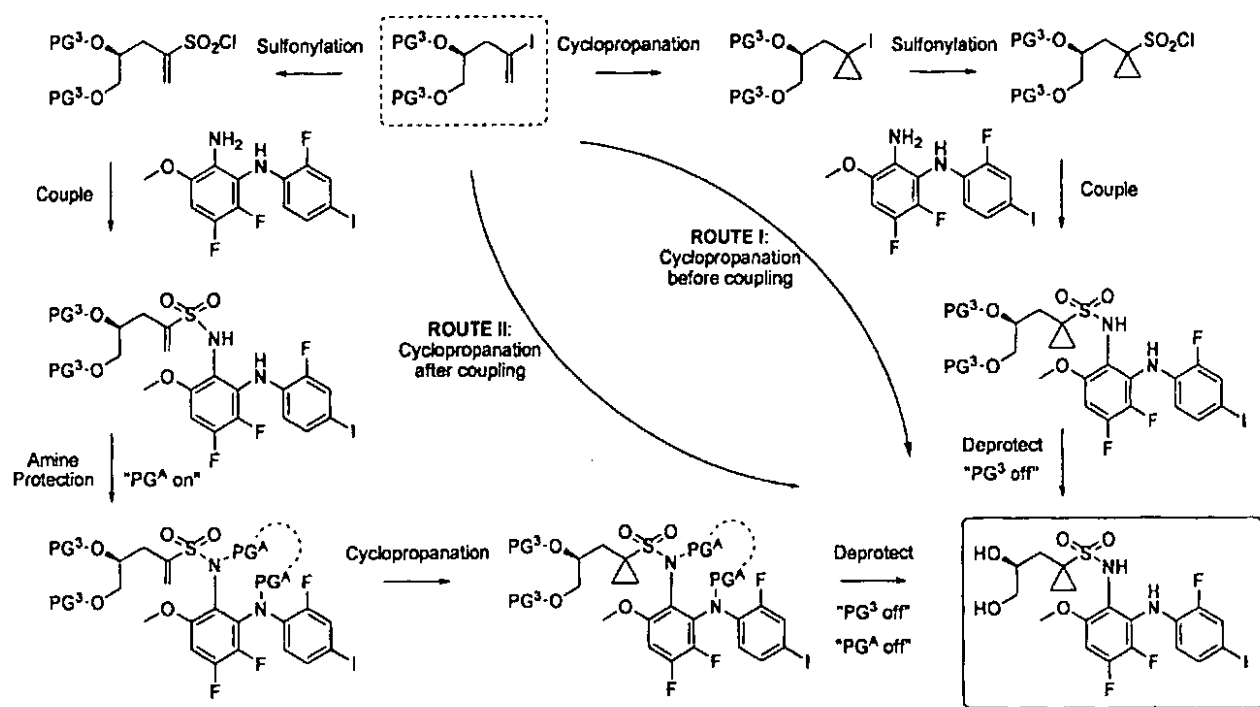
[0030] Schemes 2a, 3a, 4a, 5a and 6a show synthetic routes by which (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide could be prepared, and are discussed below.

[0031] Schemes 2b, 3b, 4b, 5b and 6b show synthetic routes by which (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide could be prepared, and are discussed below.

BHC 093080_FC-Text



Scheme 2a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide



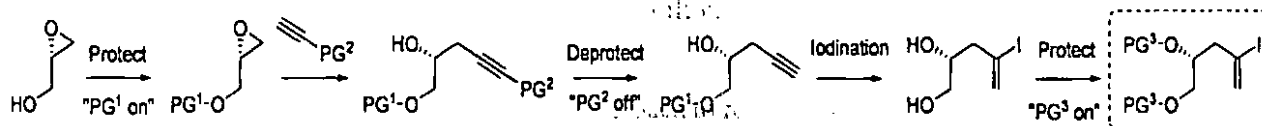
Scheme 2b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

BHC 093080_FC-Text

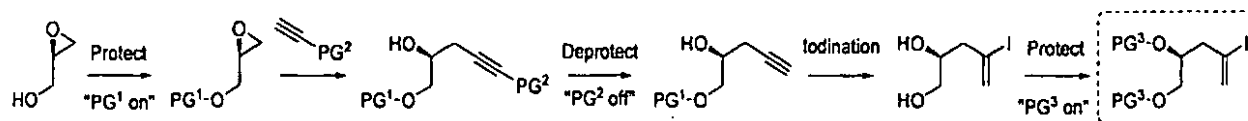
[0032] **Method B, Route I:** A cyclopropyl group is introduced across the alkene of diol-protected 4-iodopent-4-ene-1,2-diol, to form the protected 3-(1-iodocyclopropyl)propane-1,2-diol derivative, which is then sulfonlated. Coupling with 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine and final deprotection yields (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide or the racemic mixture, depending on the starting material employed.

[0033] **Method B, Route II:** In a slightly different approach to route A above, the cyclopropanation reaction may be affected *after* coupling with the diaryl amine. Diol protected 4-iodopent-4-ene-1,2-diol is converted to the sulfonyl chloride and then coupled with 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine. The amine functionalities are protected, as necessary, the alkene converted to the cyclopropyl group and finally any remaining protecting groups removed as required to yield (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide or the racemic mixture, depending on the starting material employed.

[0034] Both of these routes require as starting material, a diol-protected 4-iodopent-4-ene-1,2-diol, which may be prepared according to the following scheme:



Scheme 3a: (R)-diol-protected 4-iodopent-4-ene-1,2-diol



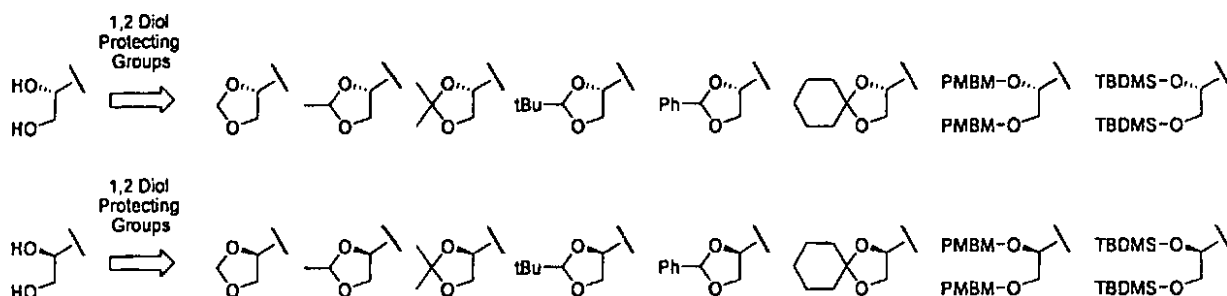
Scheme 3b: (S)-diol-protected 4-iodopent-4-ene-1,2-diol

[0035] Starting material, glycidol is available commercially as the (R) enantiomer, the (S) enantiomer or the (R/S)-(+/-)-mixture. The alcohol can be protected, for example by reaction with *t*-butyldimethylsilyl chloride, or other suitable protecting group. Alternatively, the TBS protected glycidol is available commercially as the (R) enantiomer, the (S) enantiomer or the (R/S)-(+/-)-racemic mixture. Coupling with a protected acetylene, followed by deprotection and iodination with a reagent such as 9-iodo-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-I-BBN), provides 4-iodopent-4-ene-1,2-diol, which is then diol-protected. Note that although there is no inversion of stereochemistry during this synthesis, starting with (R)-(+)-glycidol will result in the formation of (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-

BHC 093080_FC-Text

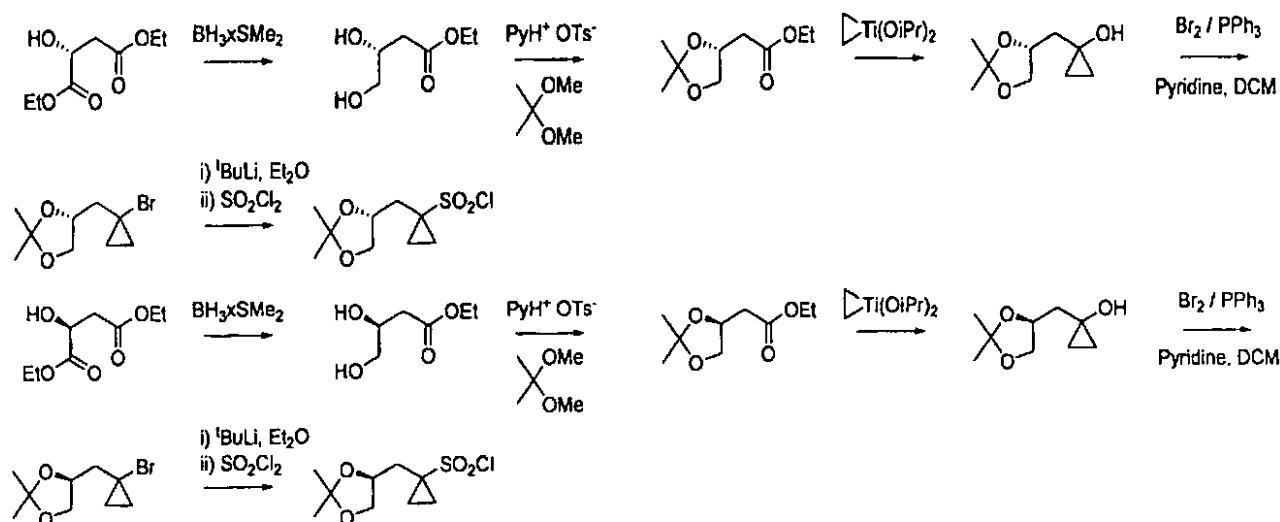
4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide; starting with (S)-(-)-glycidol will result in the formation of (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

[0036] **Method B, Diol protected 1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride:** In some embodiments, the diol protected 1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride intermediate is used. 1,2 Diol protecting groups are well known in the art such as, though not limited to 1,3-dioxolane, 2-methyl-1,3-dioxolane, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, 2-*t*-butyl-1,3-dioxolane, 2-phenyl-1,3-dioxolane, 1,4-dioxaspiro[4.5]decane, di-*para*-methoxybenzyloxymethyl ether, di-*t*-butyldimethylsilyl ether, and the like:



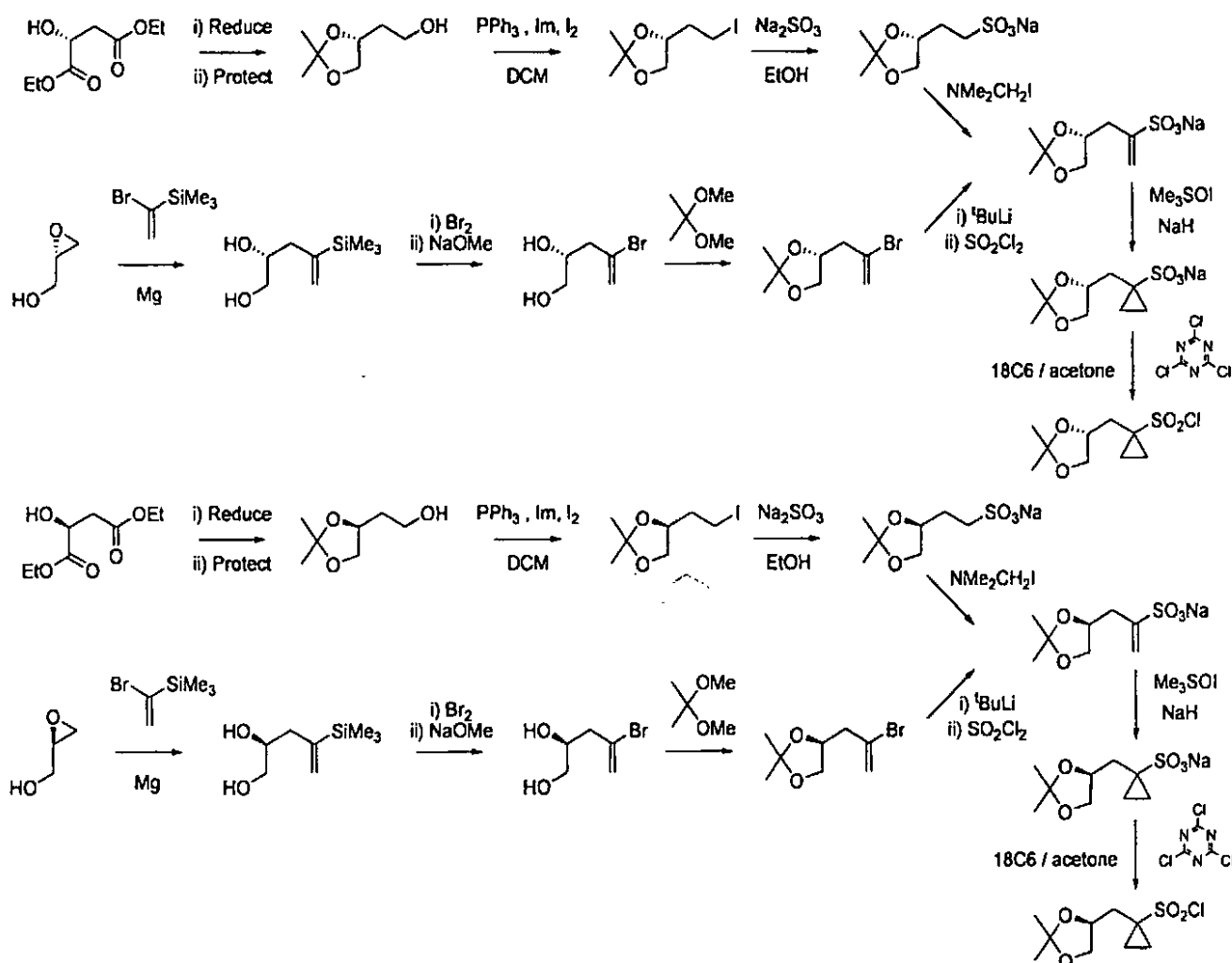
[0037] Synthetic schemes for the preparation of 1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride are provided below:

Route i:

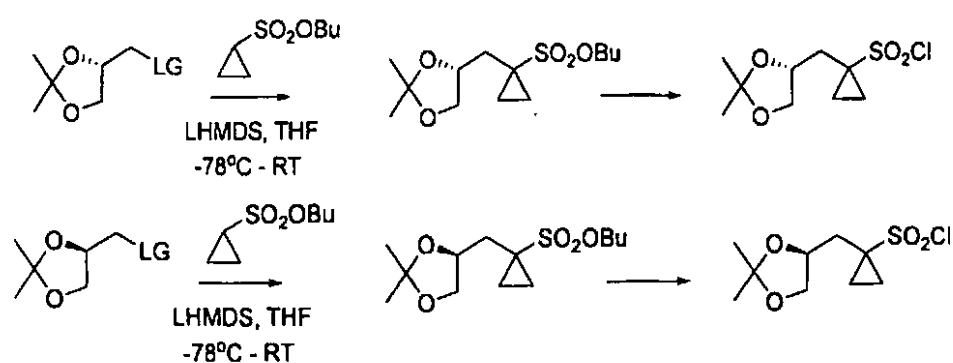


BHC 093080_FC-Text

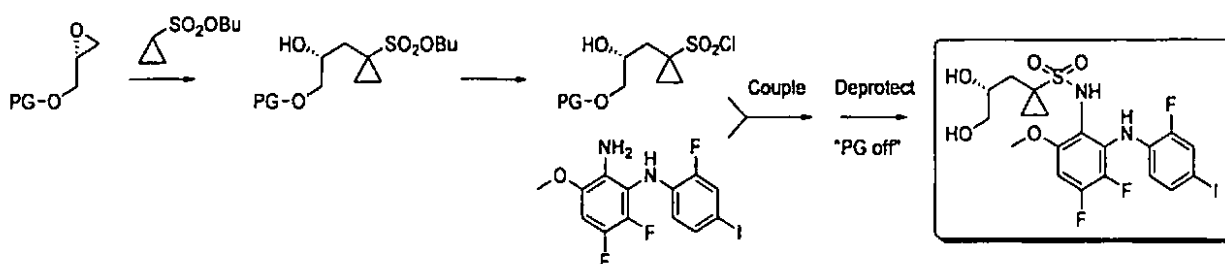
Route ii:



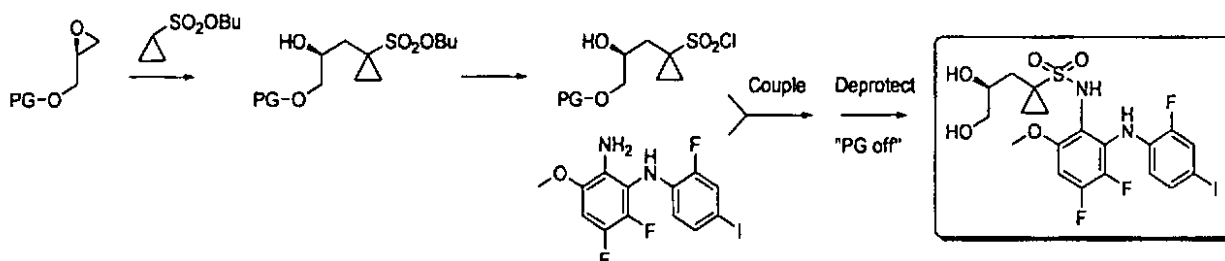
Route iii:



BHC 093080_FC-Text

Method B, Route III

Scheme 4a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

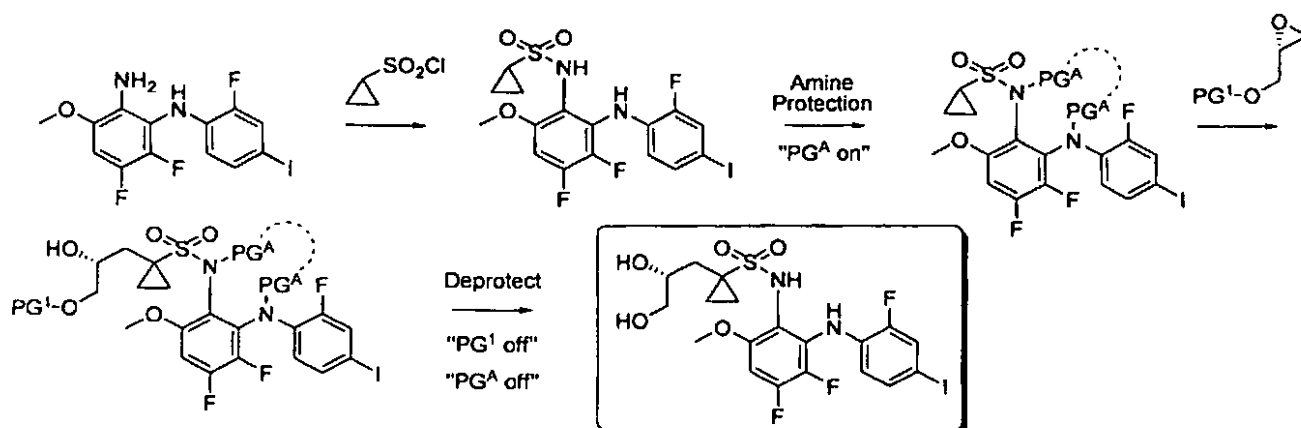


Scheme 4b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

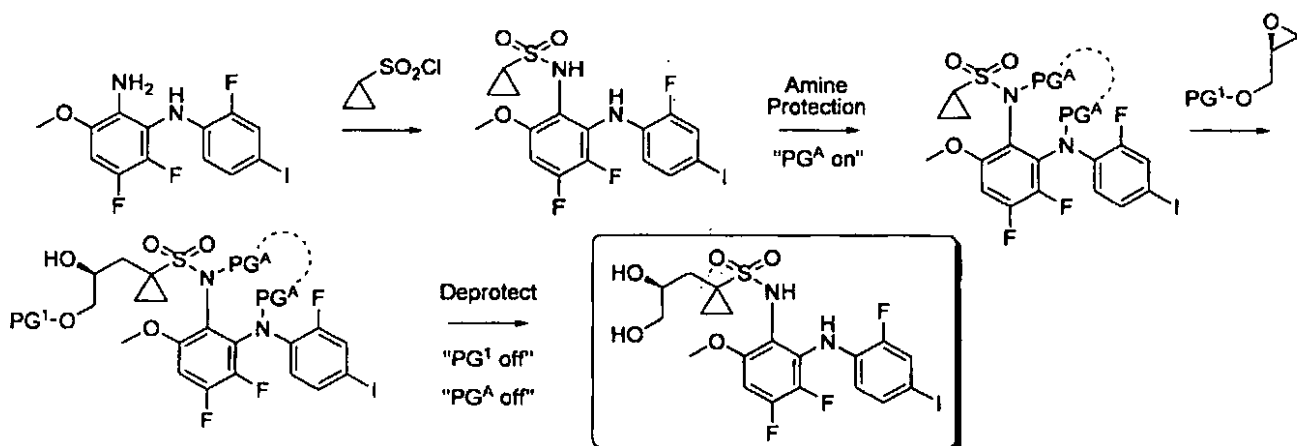
[0038] Coupling the protected glycidol with cyclopropanesulfonate ester, such as butyl cyclopropanesulfonate, yields butyl 1-(2-hydroxy-3-protected-hydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonate. Conversion of the sulfonate to the sulfonyl chloride provides the sulfonyl chloride derivative, 1-(2-hydroxy-3-protected-hydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride, which is then coupled with 5,6-difluoro-N¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine. Removal of any residual protecting groups, as required, yields (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide or the racemic mixture, depending on the starting material employed.

BHC 093080_FC-Text

Method B, Route IV



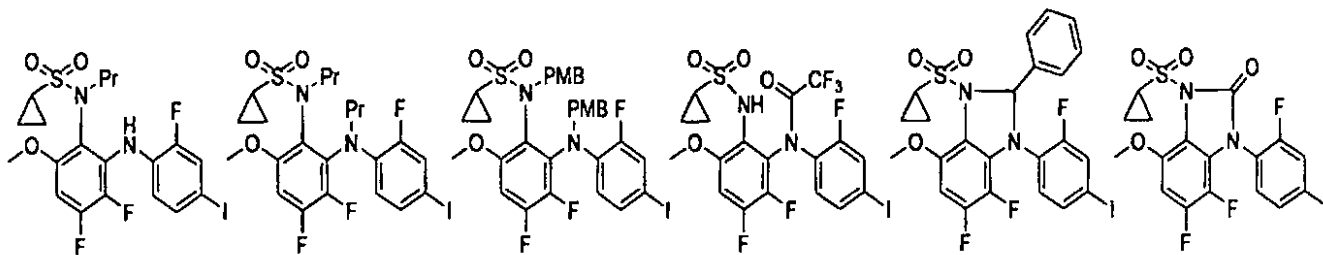
Scheme 5a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide



Scheme 5b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

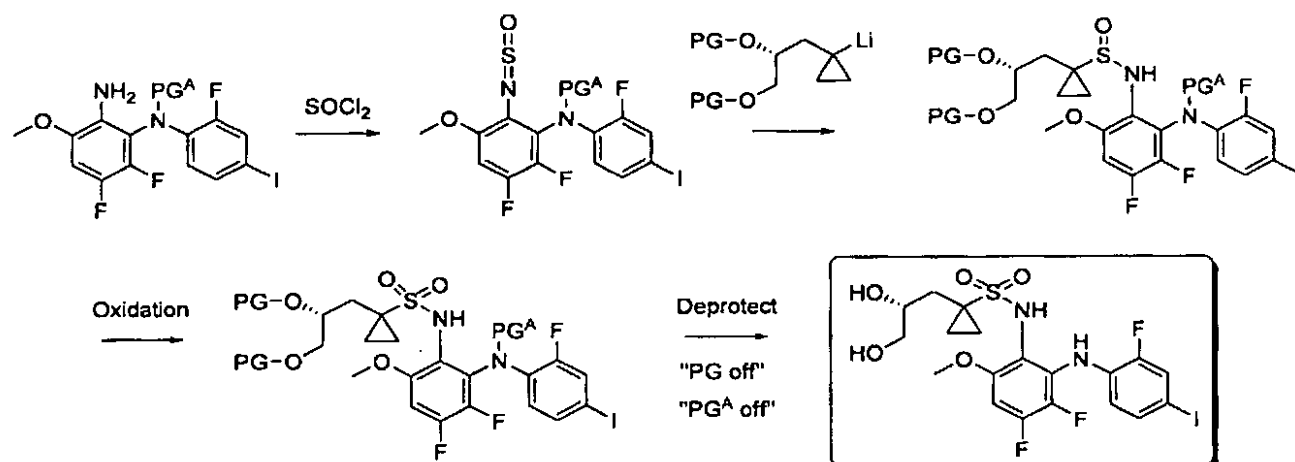
[0039] 5,6-Difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine is coupled with cyclopropane sulfonyl chloride to provide *N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)cyclopropanesulfonamide. The amine groups are protected as required, using suitable protecting groups, such as, but not limited to propyl, di-propyl, *para*-methoxybenzyl, di-*para*-methoxybenzyl, cyclic groups, and the like:

BHC 093080_FC-Text



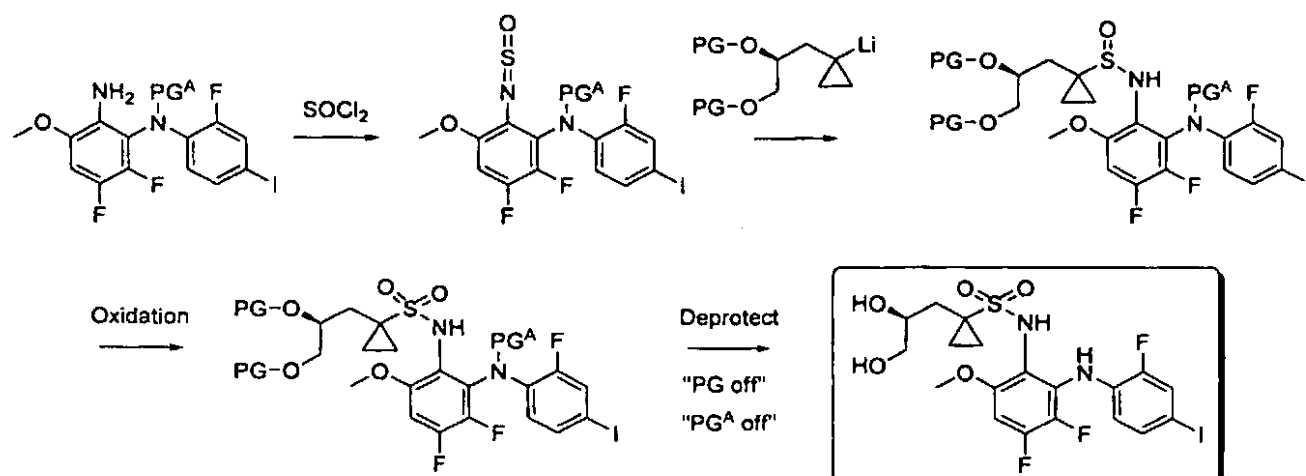
[0040] Amine protected *N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)cyclopropanesulfonamide is coupled with protected glycidol, which after final removal of protecting groups, as required, yields (R)-*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, (S)-*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide or the racemic mixture, depending on the glycidol employed.

Method B, Route V



Scheme 6a: (R)-*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

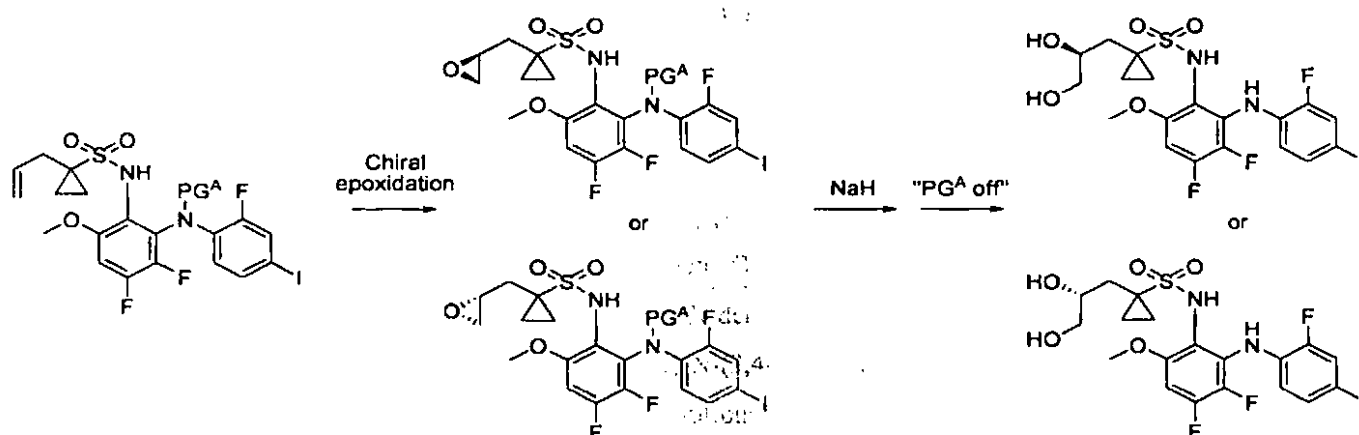
BHC 093080 FC-Text



Scheme 6b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

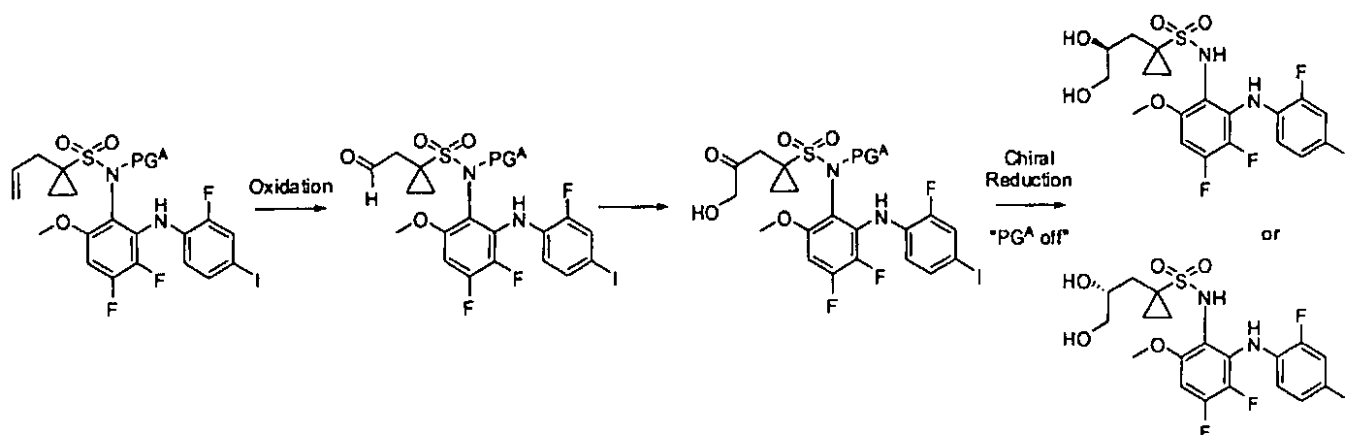
[0041] 5,6-Difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxy-*N*¹-protected benzene-1,2-diamine is treated with thionyl chloride, converting the primary amine to the thiazate. Coupling with diol protected (1-(2,3-dihydroxypropyl) cyclopropyl)lithium yields the sulfinamide derivative which is oxidized to the sulfonamide. Final removal of protecting groups, as required, yields (R)-*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, (S)-*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide or the racemic mixture, depending on the starting material employed.

Method C1: Synthesis utilizing chiral reagents – (i) chiral epoxidation

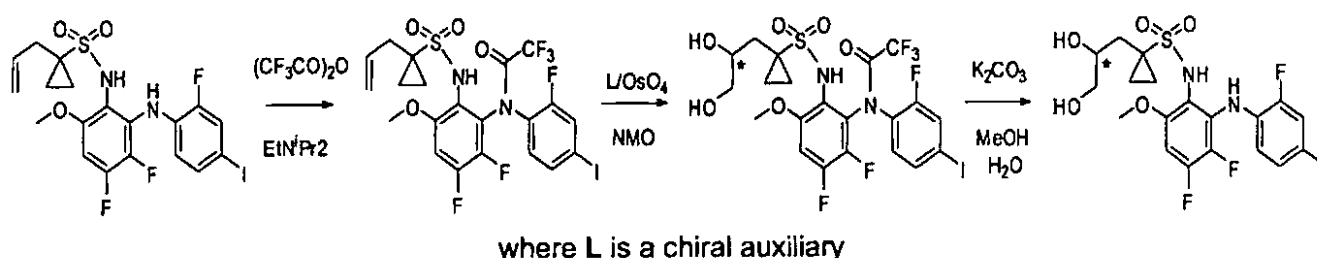


[0042] Chiral epoxidation (eg Jacobsen epoxidation (*J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063-7064 or *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5250-5251) using sodium hypochlorite / Mn-salen catalyst; or Shi epoxidation (*J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4093-4097) using glucose-derived ketones and Oxone) of amine protected 1-allyl-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)cyclopropane-1-sulfonamide, followed by epoxide opening and removal of protecting groups, as required yields the desired chiral products.

BHC 093080_FC-Text

Method C2: Synthesis utilizing chiral reagents – (ii) chiral ketone oxidation

[0043] Oxidative cleavage (eg Ozonolysis or Lemieux-Johnson oxidation) of amine protected 1-allyl-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)cyclopropane-1-sulfonamide, followed by conversion to the α -hydroxyketone, chiral reduction of the ketone (eg Corey CBS reduction) and removal of protecting groups, as required yields the desired chiral products.

Method C3: Synthesis utilizing chiral reagents – (iii) chiral alkene oxidation

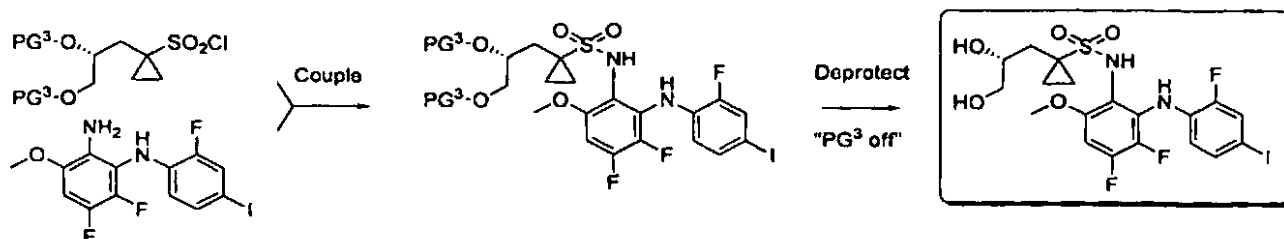
[0044] Protection of 1-allyl-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)cyclopropane-1-sulfonamide as the trifluoroacetamide, followed by asymmetric dihydroxylation (eg Sharpless asymmetric dihydroxylation), and removal of protecting groups, as required yields the desired chiral products.

Method C4: Synthesis from chiral starting materials

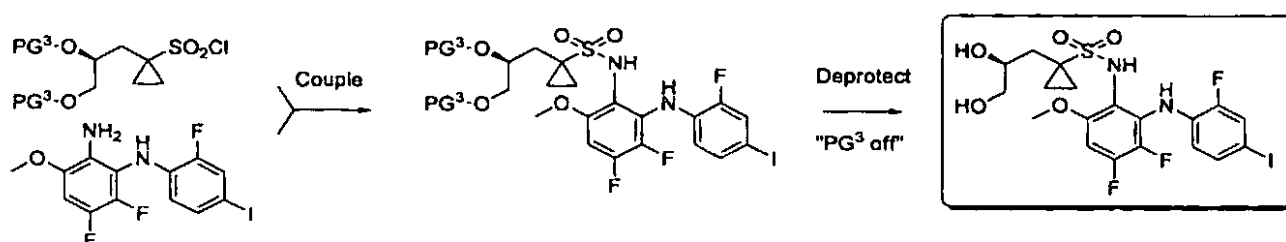
[0045] Scheme 7a below shows a synthetic route for the preparation (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

[0046] Scheme 7b below shows a synthetic route for the preparation (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

BHC 093080_FC-Text



Scheme 7a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

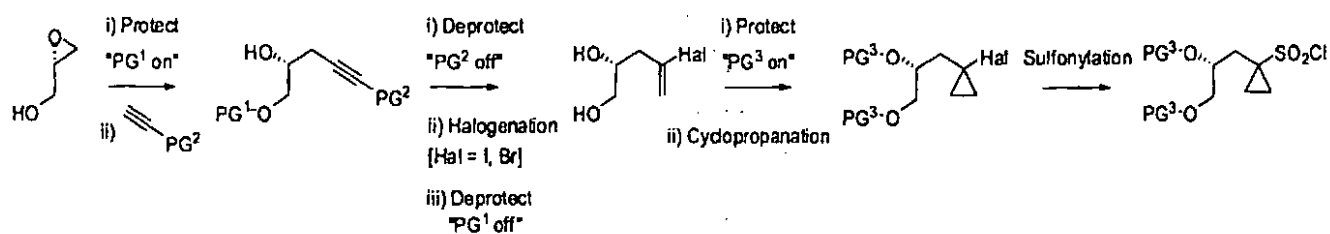


Scheme 7b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

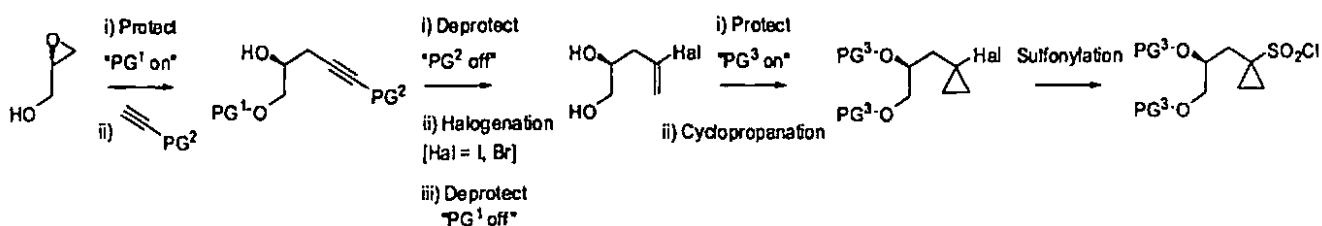
[0047] Coupling diol-protected 1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride with 5,6-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine provides the diol protected product. In some instances the coupling may be performed at elevated temperatures. Final deprotection yields (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide or the racemic mixture, depending on the starting material employed. Conditions for deprotection will depend on the protecting group(s) used and will be known to one of skill in the art of organic chemistry.

[0048] Methods for the preparation of the diol-protected 1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride include:

Route i Via glycidol-acetylene coupling / halogenation / cyclopropanation / sulfonylation:



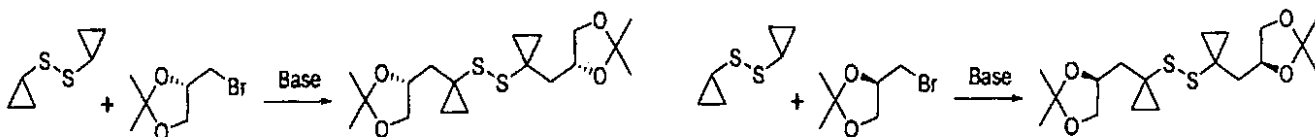
BHC 093080_FC-Text



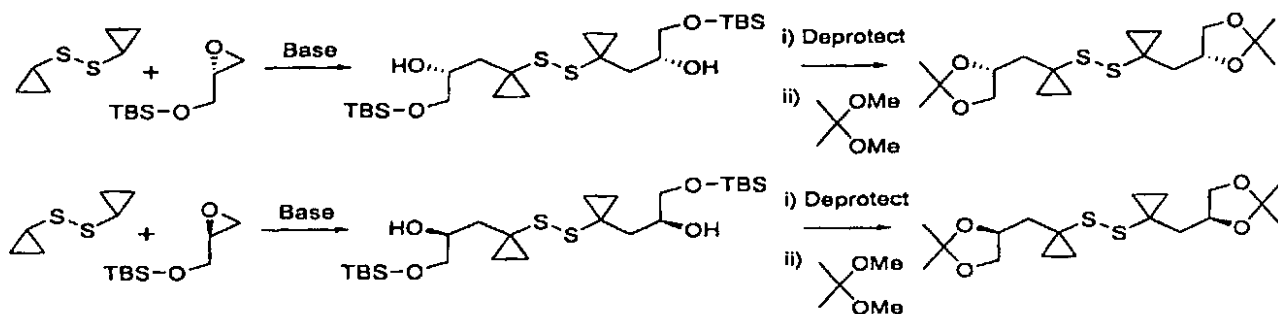
[0049] Starting material, glycidol is available commercially as the (R) enantiomer, the (S) enantiomer or the (R/S)-(+/-)-mixture. The alcohol can be protected, for example by reaction with *t*-butyldimethylsilyl chloride (TBS-Cl), or other suitable protecting group. Alternatively, the TBS protected glycidol is available commercially as the (R) enantiomer, the (S) enantiomer or the (R/S)-(+/-)-racemic mixture. Coupling with a protected acetylene, ($\equiv PG^2$) followed by deprotection and iodination with a reagent such as 9-iodo-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-I-BBN), provides 4-iodopent-4-ene-1,2-diol, which is then diol-protected. A cyclopropyl group is introduced across the alkene of diol-protected 4-iodopent-4-ene-1,2-diol, to form the protected 3-(1-iodocyclopropyl)propane-1,2-diol derivative, which is then sulfonylated. Note that although there is no inversion of stereochemistry, starting with (R)-(+)-glycidol will result in the formation of (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide; starting with (S)-(-)-glycidol will result in the formation of (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

Route ii) Via 3,3'-(1,1'-disulfanediybis(cyclopropane-1,1-diyl))dipropane-1,2-diol intermediate (wherein $PG^3 = 2,2$ -dimethyl-1,3-dioxolane):

Route ii-a



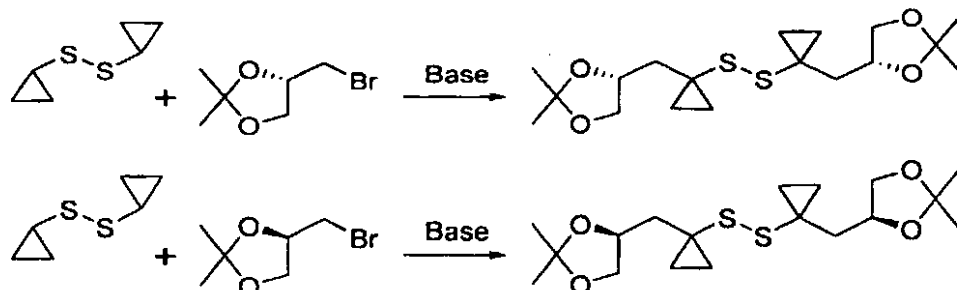
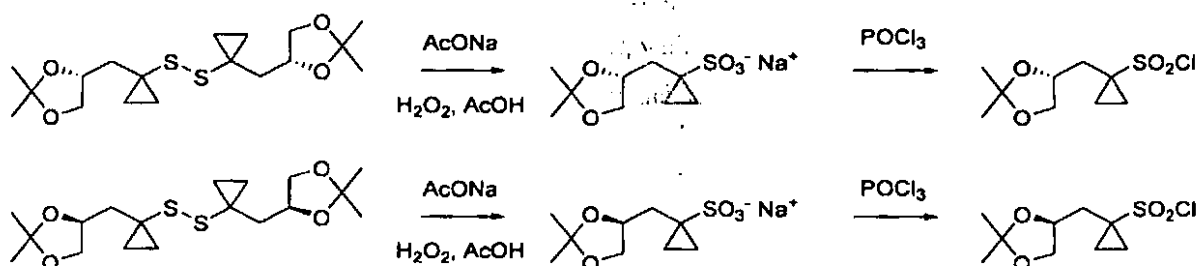
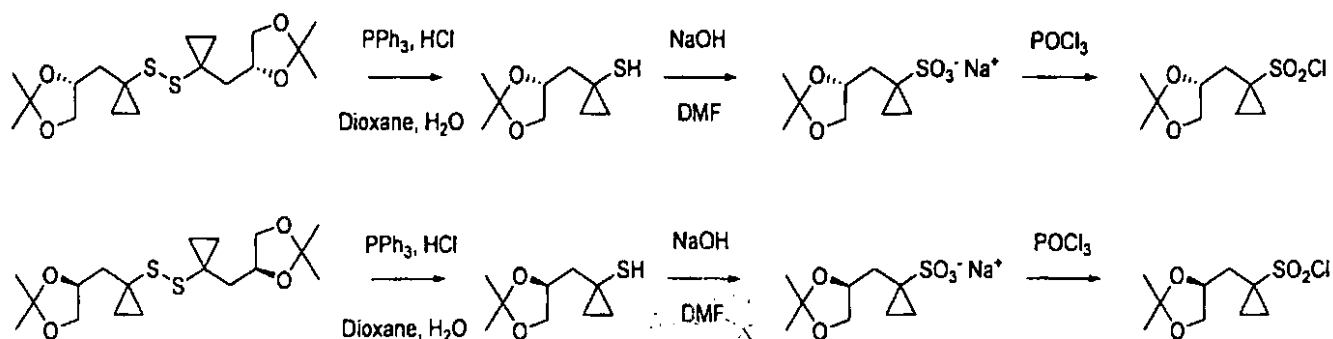
Route ii-b



[0050] The 1,2-bis(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl) disulfane intermediate can be prepared either directly by reacting 1,2-dicyclopropyldisulfane with 4-(bromomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (route ii-a), or by coupling 1,2-dicyclopropyldisulfane with *tert*-butyldimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane, followed by removal of the TBS protecting group and protection of the resulting diol (route ii-b).

BHC 093080_FC-Text

[0051] The 1,2-bis(1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl) disulfane can be directly converted to the sulfonyl chloride (route ii-c), or via the sulfonate salt, which is then converted to the chloride (route ii-d). Alternatively, the disulfane can be reduced to the sulfide, which is then oxidized to the sulfonate and converted to the sulfonyl chloride (route ii-e):

Route ii-c**Route ii-d****Route ii-e****II. PROTECTING GROUPS**

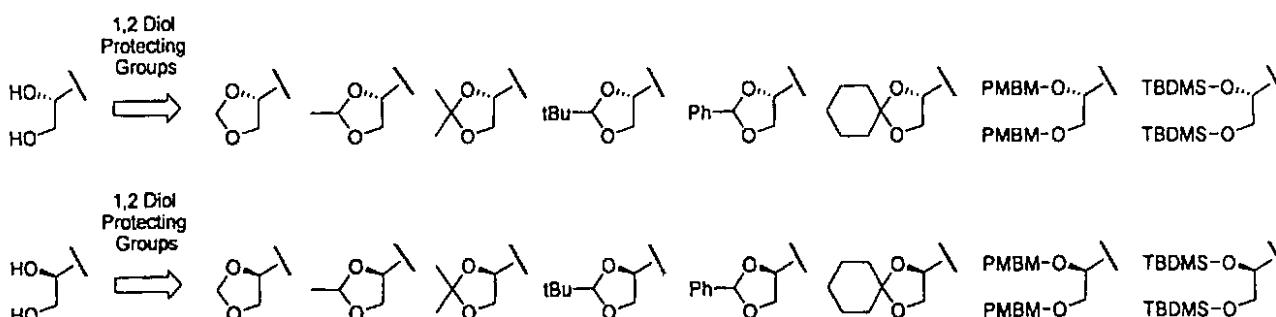
[0052] In the reactions described, it may be necessary to protect reactive alcohol and/or amine functional groups. Protecting groups are used to block some or all alcohol and/or amine functional groups to prevent them from participating in chemical reactions until the protective group is removed. In some embodiments, wherein more than one protective group is required, each protective group is removable by a different means. In other embodiments, wherein more than one protective group is required, multiple protective groups are removable by

BHC 093080_FC-Text

the same means. In some embodiments, wherein more than one protective group is required, a single protecting group maybe used to protect multiple functionalities (eg a cyclic group). Protective groups can be removed by treatment with acid, base, a nucleophile, hydrogenolysis or by exposure to UV light or a combination thereof. For example, groups such as trityl, dimethoxytrityl, acetal and *t*-butyldimethylsilyl are acid labile; groups such as methyl, ethyl and acetyl are base labile and groups such as *t*-butyl carbamate and benzyl are hydrolytically removed. Another form of protecting group is a resin to which a compound or intermediate may be attached. As long as the residue is attached to the resin, that functional group is blocked and cannot react. Once released from the resin, the functional group is available to react. Other protecting groups, plus descriptions of techniques applicable for adding and removing protecting groups are described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by Greene & Wuts, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, incorporated herein by reference.

[0053] In some embodiments, intermediates comprising a protected alcohol are required. Alcohol protecting groups are well known to those of skill in the art of organic chemistry, and are well described in the literature (see for example "Protecting Groups in Organic Synthesis" by Greene & Wuts, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY; Chapter 2 – "Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2-and 1,3-Diols"). Examples of alcohol protecting groups include, but are not limited to substituted methyl ethers, such as methoxymethyl, benzyloxymethyl, *p*-methoxybenzyloxymethyl, *t*-butoxymethyl, tetrahydropyranyl, methoxycyclohexyl, methoxytetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl; substituted ethyl ethers, such as ethoxyethyl, *t*-butyl, allyl, propargyl; substituted benzyl ethers such as *p*-methoxybenzyl, picolyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl; silylethers, such as trimethylsilyl, triisopropylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl, tribenzylsilyl, triphenylsilyl; esters, carbonates, sulfonates and the like.

[0054] In some embodiments, intermediates comprising protected 1,2-diols are required. 1,2-Diol protecting groups are well known to those of skill in the art of organic chemistry. Examples of 1,2-diol protecting groups include, but are not limited to 1,3-dioxolane, 2-methyl-1,3-dioxolane, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane, 2-*t*-butyl-1,3-dioxolane, 2-phenyl-1,3-dioxolane, 1,4-dioxaspiro[4.5]decane, di-*para*-methoxybenzyloxymethyl ether, di-*t*-butyldimethylsilyl ether, and the like:

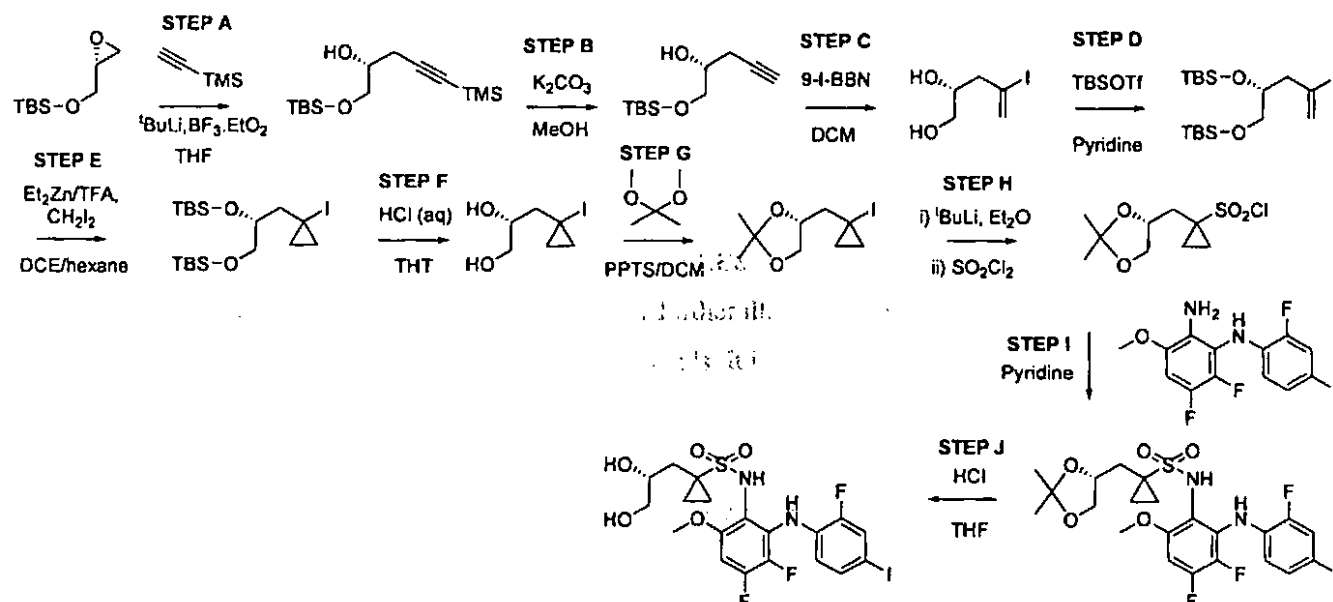


BHC 093080_FC-Text

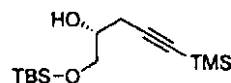
EXAMPLES

[0055] The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations.

[0056] **EXAMPLE 1:** (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

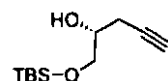


STEP A: (R)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol



[0057] *tert*-BuLi (12.4 ml, 1.7M, 21.1 mmol) was added to a solution of TMS-acetylene (2.12 g, 21.7 mmol) in THF (40 ml) at -78°C and the reaction mixture was stirred for an additional 30 min. (R)-*tert*-butyldimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane (2 g, 10.6 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3g, 21.1 mmol) were added and stirred at -78°C for 4.5 hours. The reaction was then quenched by addition of aqueous ammonium chloride solution and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure to afford the desired material in a quantitative yield. The material was used in the next step with no further purification.

STEP B: (R)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol

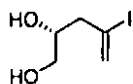


BHC 093080_FC-Text

[0058] Potassium carbonate (2.14 g, 15.5 mmol) was added to a solution of (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol (3 g, 10.6 mmol) in methanol (100 mL) and the mixture stirred at room temperature for 8 hours. The solvent was removed under reduced pressure and aqueous ammonium chloride solution (100 mL) was added to the resulting oil. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (biotage) using a gradient of EtOAc in hexane to afford (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol (1.81 g, 8.44 mmol, 80%).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 3.78-3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.36-2.44 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

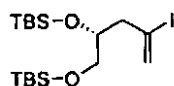
STEP C: (R)-4-Iodopent-4-ene-1,2-diol



[0059] 9-Iodo-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-I-BBN) was added dropwise to a solution (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol (476 mg, 2.22 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0°C and the reaction stirred at 0°C for 4 hours. Glacial acetic acid (0.26 mL) was then added and the mixture was stirred for an additional hour at 0°C. The reaction was quenched by addition of an aqueous mixture of Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (40 ml, 1:1) and the resulting solution extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to afford (R)-4-iodopent-4-ene-1,2-diol.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 6.11 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 2.62 (d, 2H), 2.19 (bs, OH), 1.64 (bs, OH).

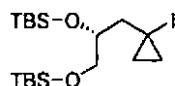
STEP D: (R)-5-(2-iodoallyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecane



[0060] A solution of (R)-4-iodopent-4-ene-1,2-diol (224 mg, 1 mmol) in THF (6 ml) was cooled to 0°C, and pyridine (293 mg, 3.7 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TBSOTf) were added dropwise. The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for an additional 20 mins and the solvents removed under reduced pressure. The crude material was dissolved in chloroform, washed with brine, dried (MgSO₄) concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography using a gradient of ethyl acetate in hexane, to afford (R)-5-(2-iodoallyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecane (254 mg, 56%).

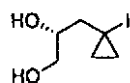
¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 6.13 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 2.35 (d, *J* = 4 Hz, OH), 0.89 (s, 18H), 0.04 (s, 12H).

BHC 093080_FC-Text

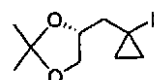
STEP E: (R)-5-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane

[0061] Trifluoroacetic acid (TFA; 281 mg, 2.47 mmol) was added to a solution of diethyl zinc (ZnEt_2 , 2.5 mL, 2.5M in hexane) in DCE (1 mL) at 0°C and stirred for 35 mins. Diiodomethane (CH_2I_2 , 66 mg, 2.5 mmol) was then added at 0°C, and the mixture stirred for an additional 20 min. A solution of (R)-5-(2-iodoallyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane (step D; 188 mg, 0.41 mmol) in DCE (2 mL) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction was then quenched by addition of a mixture of methanol (5 mL) and brine (0.5 mL). After stirring for an additional hour, the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude material was extracted with aq. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{CHCl}_3$ and the organic layer washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure. The crude material was triturated in hexane and the solution filtered and evaporated to afford (R)-5-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane (148 mg, 77%).

^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.91-3.95 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 10, 4$ Hz, 1H), 1.28 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H), 0.99-1.07 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 18H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 6H).

STEP F: (R)-3-(1-iodocyclopropyl)propane-1,2-diol

[0062] Aqueous HCl solution (0.3 mL, 1N) was added to a solution of (R)-5-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane (step E; 281 mg, 0.598 mmol) in THF (2 mL) at 0°C. The mixture was slowly warmed at room temperature and stirred for 24 hours. The reaction was quenched by addition of aqueous NaHCO_3 solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure to provide (R)-3-(1-iodocyclopropyl)propane-1,2-diol (0.598 mmol), which was used in the next step with no further purification.

STEP G: (R)-4-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane

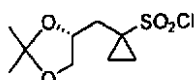
[0063] 2,2-Dimethoxypropane (140 mg, 1.337 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS, 6 mg) were added to a solution of crude (R)-3-(1-iodocyclopropyl)propane-1,2-diol (step F, 0.598 mmol) dissolved in dichloromethane (3 mL) and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. Solvents were removed under

BHC 093080_FC-Text

reduced pressure and the crude product purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane (1:10) eluant to afford (R)-4-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (84 mg, 50%).

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 4.31-4.37 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10, 8 Hz, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.04-1.11 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 1H), 0.73-0.77 (m, 1H).

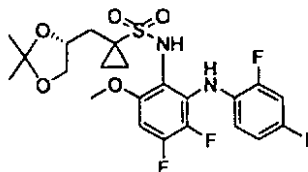
STEP H: (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride



[0064] *tert*-Butyl lithium (0.2 mL, 0.34 mmol, 1.7M) was added to a solution of (R)-4-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (step G, 45 mg, 0.16 mmol) in ether (1 mL) at -78°C and the mixture stirred at -78°C for 30 mins. A solution of thionyl chloride (26 µL) in ether (0.5 mL) was then added. The resulting orange solution was warmed to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in chloroform, filtered and dried under reduced pressure to afford (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride (23.7 mg, 57%).

m/z = 255 [M+1].

STEP I: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide

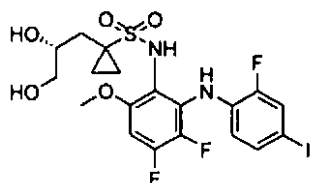


[0065] A solution of 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine (22 mg, 0.065 mmol) in dry pyridine (0.8 mL) was added to (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide (step h) and the mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to afford crude (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide, used without further purification in the next step.

m/z = 611 [M-1]

STEP J: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

BHC 093080_FC-Text



[0066] Crude (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide was dissolved in a mixture of THF (1 mL) and HCl (1.2N, 0.15 mL) and stirred overnight at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate. The organic phase was washed with aqueous NaHCO₃, dried (Na₂SO₄), and concentrated to afford (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide (1.4 mg, crude).

[0067] The compound was analyzed by normal-phase HPLC using a CHIRALPAK AD-H column (20 x 250 mm) at room temperature, using a mobile phase consisting hexane and 2-propanol (80:20) at 12 mL/min. The detection was carried out at 254 nm. The retention time was determined to be 22 min corresponding to the retention time of (+)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.

Figure 1(a) is the HPLC trace of the crude material, co-injected with an authentic sample of the (-) enantiomer (obtained via chiral separation of the racemic mixture of both isomers).

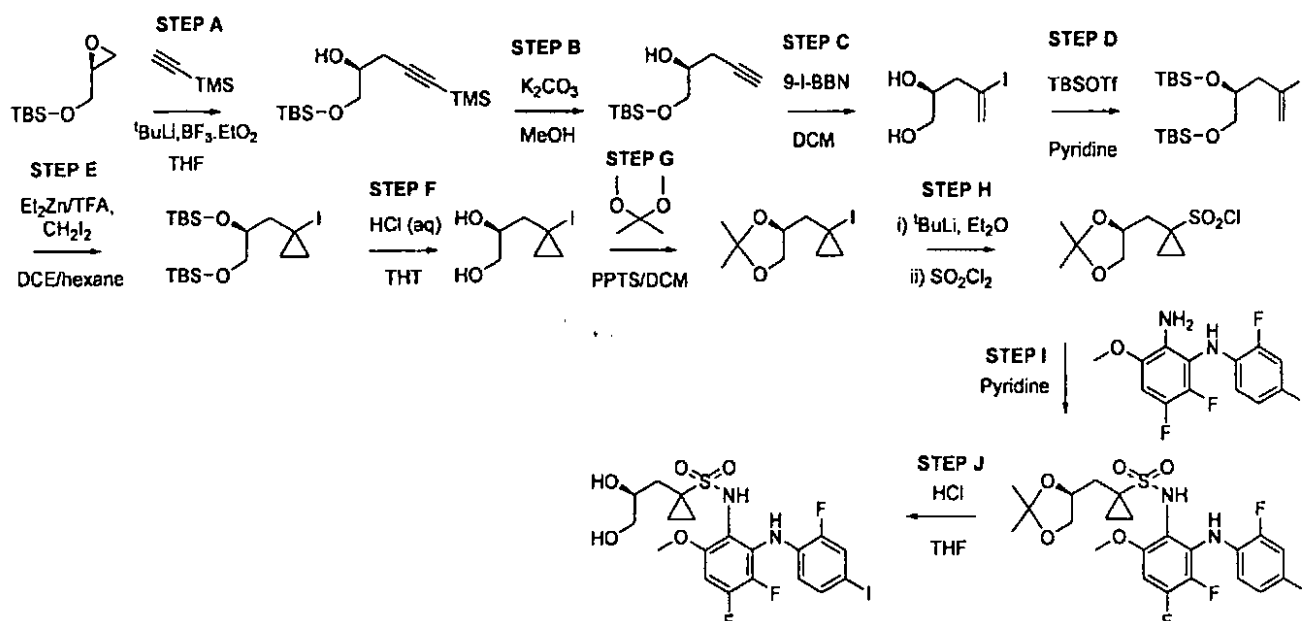
Figure 1(b) is the HPLC trace of the crude material

Figure 1(c) is the HPLC trace of the crude material, co-injected with an authentic sample of the (+) enantiomer (obtained via chiral separation of the racemic mixture of both isomers).

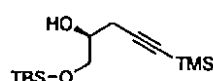
CHIRALPAK AD-H
20 x 250 mm
Hexane/2-Propanol (80:20)
12 mL/min
254 nm

BHC 093080_FC-Text

[0068] **EXAMPLE 2:** (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

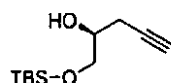


STEP A: (S)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol



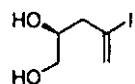
[0069] *tert*-Butyl lithium (2eq) is added to a solution of TMS-acetylene (2eq) in THF at -78°C and the reaction mixture stirred for an additional 30 min. (S)-*tert*-butyldimethyl(oxiran-2-ylmethoxy)silane (1eq) and BF₃.EtO₂ (2eq) are added and stirred at -78°C for 4.5 hours. The reaction is quenched by addition of aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers are washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to afford (S)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol.

STEP B: (S)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol

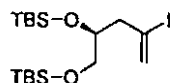


[0070] Potassium carbonate (1.5eq) is added to a solution of (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol (1eq) in methanol and the mixture stirred at room temperature for 8 hours. The solvent is removed under reduced pressure and aqueous ammonium chloride solution added. The mixture is extracted with ethyl acetate (3x) and the combined organic layers washed with brine, dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (biotage) using a gradient of EtOAc in hexane.

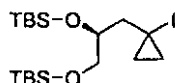
BHC 093080_FC-Text

STEP C: (S)-4-Iodopent-4-ene-1,2-diol

[0071] 9-Iodo-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-I-BBN) is added dropwise to a solution (S)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy) pent-4-yn-2-ol in dichloromethane at 0°C and the reaction stirred at 0°C for 4 hours. Glacial acetic acid is added and the mixture was stirred for an additional hour at 0°C. The reaction is quenched by addition of an aqueous mixture of Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (40 ml, 1:1), extracted with ethyl acetate (3x) and the combined organic layers dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to afford (S)-4-iodopent-4-ene-1,2-diol.

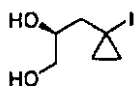
STEP D: (S)-5-(2-iodoallyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane

[0072] A solution of (S)-4-iodopent-4-ene-1,2-diol (1 eq) in THF is cooled to 0°C, and pyridine (3.7 eq) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TBSOTf) added dropwise. The reaction mixture is warmed to room temperature, stirred for an additional 20 mins and the solvents removed under reduced pressure. The crude material is dissolved in chloroform, washed with brine, dried (MgSO₄) concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography using a gradient of ethyl acetate in hexane, to afford (S)-5-(2-iodoallyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane.

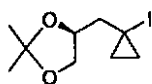
STEP E: (S)-5-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane

[0073] Trifluoroacetic acid (8eq) is added to a solution of diethyl zinc (16 eq) in DCE at 0°C and stirred for 35 mins. Diiodomethane (8 eq) is added at 0°C, and the mixture stirred for an additional 20 min. A solution of (S)-5-(2-iodoallyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane (1 eq) in DCE is added and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction is quenched by addition of a mixture of methanol and brine. After stirring for an additional hour, the mixture is concentrated under reduced pressure. The crude material is extracted with aqueous NH₄Cl/CHCl₃ and the organic layer washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude material is triturated in hexane and the solution filtered and evaporated to afford (S)-5-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane.

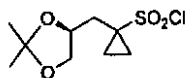
BHC 093080_FC-Text

STEP F: (S)-3-(1-iodocyclopropyl)propane-1,2-diol

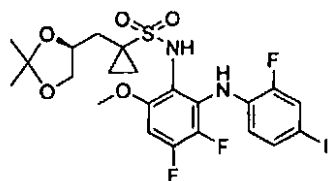
[0074] Aqueous HCl solution is added to a solution of (S)-5-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxo-3,8-disiladecane in THF at 0°C. The mixture is slowly warmed to room temperature and stirred for 24 hours. The reaction is quenched by addition of aqueous NaHCO₃ solution, extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to provide (S)-3-(1-iodocyclopropyl)propane-1,2-diol (0.598 mmol).

STEP G: (S)-4-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane

[0075] 2,2-Dimethoxypropane and pyridinium *p*-toluenesulfonate are added to a solution of (S)-3-(1-iodocyclopropyl)propane-1,2-diol dissolved in dichloromethane and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. Solvents are removed under reduced pressure and the crude product purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane (1:10) eluant.

STEP H: (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride

[0076] *tert*-Butyl lithium (2eq) is added to a solution of (S)-4-((1-iodocyclopropyl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (1eq) in ether at -78°C and the mixture stirred at -78°C for 30 mins. A solution of thionyl chloride in ether is added, the mixture warmed to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in chloroform, filtered and dried under reduced pressure.

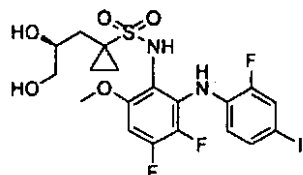
STEP I: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide

[0077] A solution of 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzenc-1,2-diamine in dry pyridine is added to (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide and the mixture stirred at room temperature overnight. The solvent is

BHC 093080_FC-Text

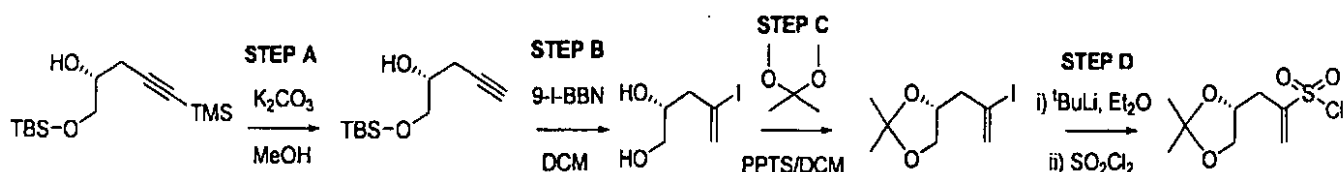
removed under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated.

STEP J: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide

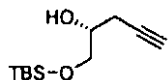


[0078] (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonamide is dissolved in a mixture of THF and HCl and stirred overnight at room temperature. The solvents are removed under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate. The organic phase is washed with aqueous NaHCO₃, dried (Na₂SO₄), and concentrated.

[0079] **EXAMPLE 3:** (R)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride



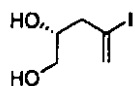
STEP A: (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol



[0080] Potassium carbonate (2.14 g, 15.5 mmol) was added to a solution of (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol (3 g, 10.6 mmol) in methanol (100 mL) and the mixture stirred at room temperature for 8 hours. The solvent was removed under reduced pressure and aqueous ammonium chloride solution (100 mL) was added to the resulting oil. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (biotage) using a gradient of EtOAc in hexane to afford (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol (1.81 g, 8.44 mmol, 80%).

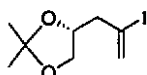
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 3.78-3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.36-2.44 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

BHC 093080_FC-Text

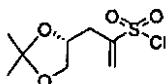
STEP B: (R)-4-Iodopent-4-ene-1,2-diol

[0081] 9-Iodo-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-I-BBN) was added dropwise to a solution (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol (476 mg, 2.22 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0°C and the reaction stirred at 0°C for 4 hours. Glacial acetic acid (0.26 mL) was then added and the mixture was stirred for an additional hour at 0°C. The reaction was quenched by addition of an aqueous mixture of Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (40 ml, 1:1) and the resulting solution extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to afford (R)-4-iodopent-4-ene-1,2-diol.

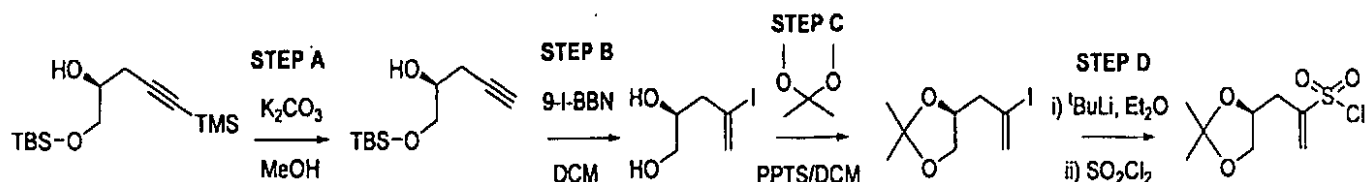
¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 6.11 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.98–4.07 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 2.62 (d, 2H), 2.19 (bs, OH), 1.64 (bs, OH).

STEP C: (R)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane

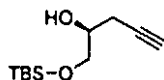
[0082] 2,2-Dimethoxypropane and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) are added to a solution of (R)-4-iodopent-4-ene-1,2-diol in dichloromethane and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. Solvents are removed under reduced pressure and the crude product purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane (1:10) eluant.

STEP D: (R)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride

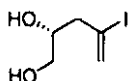
[0083] *tert*-Butyl lithium is added to a solution of (R)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane in ether at –78°C and the mixture stirred at –78°C for 30 mins. A solution of thionyl chloride in ether is then added, the mixture warmed to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in chloroform, filtered and dried under reduced pressure.

[0084] EXAMPLE 4: (S)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride

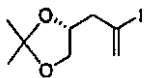
BHC 093080_FC-Text

STEP A: (S)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol

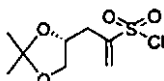
[0085] Potassium carbonate is added to a solution of (S)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol in methanol and the mixture stirred at room temperature for 8 hours. The solvent is removed under reduced pressure, aqueous ammonium chloride solution added, and the mixture extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers are washed with brine, dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (biotage; ethyl acetate / hexane gradient).

STEP B: (S)-4-Iodopent-4-ene-1,2-diol

[0086] 9-Iodo-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-I-BBN) is added dropwise to a solution (S)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol in dichloromethane at 0°C and the reaction stirred at 0°C for 4 hours. Glacial acetic acid is added and the mixture stirred for an additional hour at 0°C. An aqueous mixture of Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (1:1) is added and the resulting solution extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers are dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure.

STEP C: (S)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane

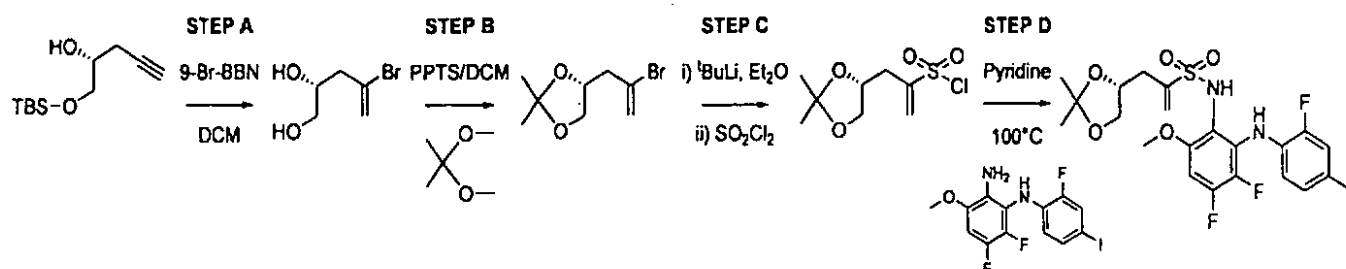
[0087] 2,2-Dimethoxypropane and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) are added to a solution of (S)-4-iodopent-4-ene-1,2-diol in dichloromethane and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. Solvents are removed under reduced pressure and the crude product purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane (1:10) eluant.

STEP D: (S)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride

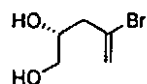
[0088] *tert*-Butyl lithium is added to a solution of (S)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane in ether at -78°C and the mixture stirred at -78°C for 30 mins. A solution of thionyl chloride in ether is then added, the mixture warmed to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue is dissolved in chloroform, filtered and dried under reduced pressure.

BHC 093080_FC-Text

[0089] **EXAMPLE 5:** (R)-N-(3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonamide

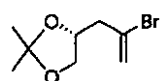


STEP A: (R)-4-bromopent-4-ene-1,2-diol



[0090] A solution 9-bromo-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-Br-BBN) in dichloromethane (1M, 10.6 mL) was added dropwise to a solution of (R)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol (755 mg, 3.53 mmol) in dichloromethane (4 mL) at 0°C, and the mixture stirred at 0°C for 4 hours. Glacial acetic acid (0.65 mL, 11.35 mmol) was added and stirring continued at 0°C for an additional 1 hour. Ethanolamine (2.5 mL, 41.5 mmol) was added and the mixture allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched by addition of an aqueous mixture of Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (40 mL, 1:1), extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL), and the combined organic layers dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to afford (R)-4-bromopent-4-ene-1,2-diol. *m/z* = 182 [M+1].

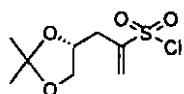
STEP B: (R)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane



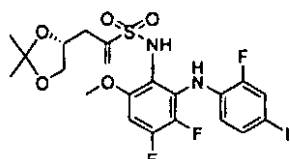
[0091] 2,2 Dimethoxypropane (993 mg, 9.5 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS, 320 mg, 1.27 mmol) were added to a solution of (R)-4-bromopent-4-ene-1,2-diol (1.15 g, 6.36 mmol) in dichloromethane (15 mL) and the mixture stirred at room temperature for 4 hours. Solvents were removed under reduced pressure and the crude product purified by flash chromatography (ethyl acetate:hexane, 1:10 eluant) to afford (R)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (1.12g, 80%).

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.34 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.52 (dd, *J*=14.49, 6.05 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J*=14.67, 6.60 Hz, 1 H), 3.60 (dd, *J*=8.16, 6.14 Hz, 1 H), 4.06 (dd, *J*=8.07, 6.05 Hz, 1 H), 4.34 (quin, *J*=6.28 Hz, 1 H), 5.78 (d, *J*=1.10 Hz, 1 H), 6.13 (d, *J*=1.10 Hz, 1 H).

BHC 093080_FC-Text

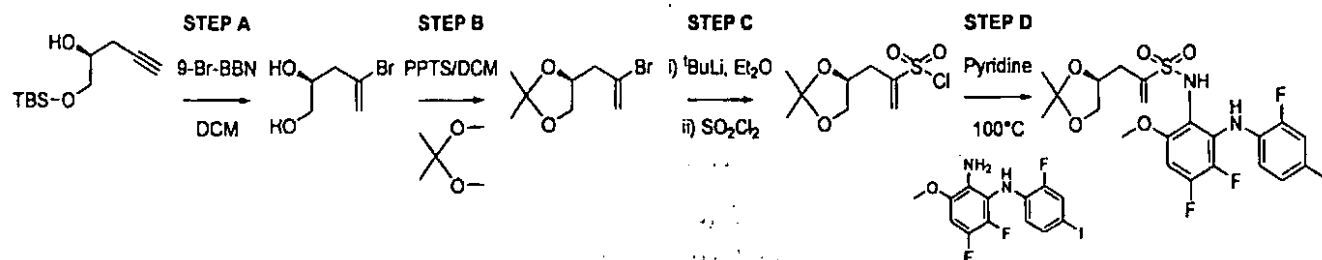
STEP C: (R)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride

[0092] A solution of *tert*-butyl lithium in hexane (1.7M, 7.65 mL) was added dropwise to a solution of (R)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (1.21, 6.5 mmol) in diethyl ether (12 mL) at -78°C, and the reaction stirred at -78°C for 30 min. Sulfuryl dichloride (SO₂Cl₂, 538 μL, 6.5 mmol) was added, the mixture warmed to room temperature and the solvents removed under reduced pressure. The product was used in the next step with no further purification.

STEP D: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonamide

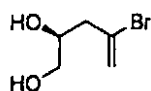
[0093] (R)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride from STEP C was dissolved in pyridine (12 mL) and 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine (2.56 g, 6.5 mmol) added. The solution was stirred at 100°C for 2 hours and then partitioned with water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica (30% ethyl acetate/hexanes eluant) to afford (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonamide (651 mg, 17%).

¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.32 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 2.57 - 2.64 (m, 1 H), 2.64 - 2.72 (m, 1 H), 3.59 (dd, *J*=8.25, 6.60 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.00 - 4.13 (m, 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 6.41 (td, *J*=8.62, 5.14 Hz, 1 H), 6.47 (dd, *J*=11.19, 6.60 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H), 7.35 (dd, *J*=10.45, 1.83 Hz, 1 H).

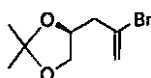
[0094] EXAMPLE 6: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonamide

34

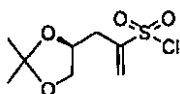
BHC 093080_FC-Text

STEP A: (S)-4-bromopent-4-ene-1,2-diol

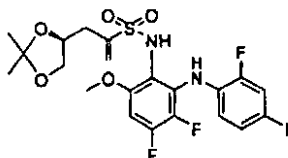
[0095] A solution 9-bromo-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-Br-BBN) in dichloromethane is added dropwise to a solution of (S)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-yn-2-ol in dichloromethane at 0°C, and the mixture stirred at 0°C for 4 hours. Glacial acetic acid is added and stirring continued at 0°C for an additional 1 hour. Ethanolamine is added and the mixture allowed to warm to room temperature. The reaction is quenched by addition of an aqueous mixture of Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (1:1), extracted with ethyl acetate (3x), and the combined organic layers dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to afford (S)-4-bromopent-4-ene-1,2-diol.

STEP B: (S)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane

[0096] 2,2 Dimethoxypropane (7.5eq) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (1eq) are added to a solution of (R)-4-bromopent-4-ene-1,2-diol (5eq) in dichloromethane and the mixture stirred at room temperature for 4 hours. Solvents are removed under reduced pressure and the crude product purified by flash chromatography (10% ethyl acetate/hexane, eluant).

STEP C: (S)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride

[0097] A solution of *tert*-butyl lithium in hexane (1.7M, 2eq) is added dropwise to a solution of (S)-4-(2-iodoallyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (1eq) in diethyl ether at -78°C, and the reaction stirred at -78°C for 30 min. Sulfuryl dichloride (1eq) is added, the mixture warmed to room temperature and the solvents removed under reduced pressure.

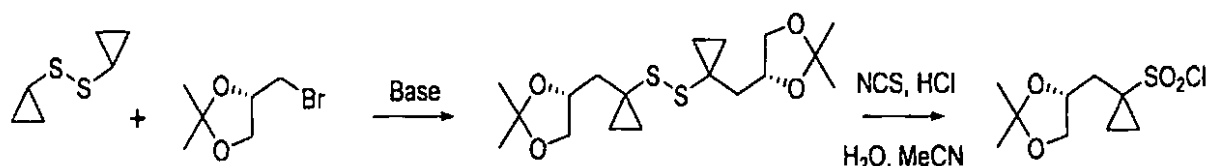
STEP D: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonamide

[0098] (S)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride (1eq) is dissolved in pyridine and 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine (1eq) added. The solution is stirred at 100°C for 2 hours and then partitioned with water and ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried

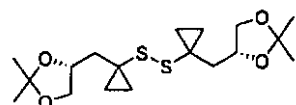
BHC 093080_FC-Text

(MgSO₄), concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica (30% ethyl acetate/hexanes eluant).

[0099] **EXAMPLE 7:** (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride

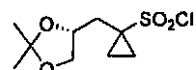


STEP A: 1,2-Bis(1-(((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane



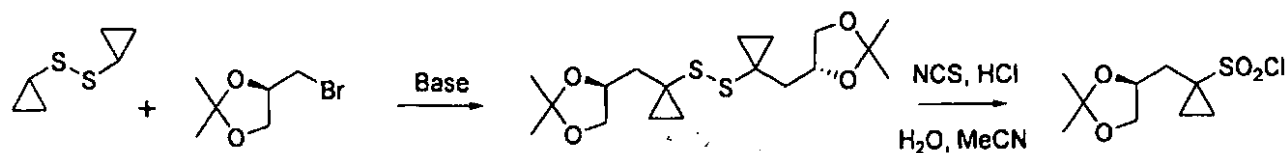
[00100] *n*-Butyl lithium (1.7 M in hexane, 1.2 eq) is added dropwise over 1 hour to a solution of 1,2-dicyclopropyldisulfane (1 eq) in THF (1.5 mL/mmol), at -20 °C. (S)-4-(bromomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (1.1 eq) is then added at -78 °C and stirring at -78 °C continued for an additional 4 hours. Saturated aqueous ammonium chloride solution is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic extracts are dried (Na₂SO₄) and purified by flash chromatography (ethyl acetate in hexane eluant).

STEP B: (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride

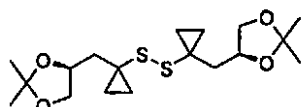


[00101] N-Chloro succinimide (NCS, 1 eq) is added to a mixture of 2 M HCl (0.6 mL/mmol) and acetonitrile (3.4 mL/mmol) and cooled to 10 °C. A solution of 1,2-bis(1-(((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane (2.5 eq) in acetonitrile (0.25 mL/mmol) is added dropwise to the mixture, which is stirred below 20 °C for 20 minutes. Di-*iso*-propyl ether (15 mL/mmol) is added and the isolated organic layer washed with brine, dried (Na₂SO₄) concentrated under reduced pressure and the crude material purified by flash chromatography (ethyl acetate in hexane eluant). See Nishiguchi *et al*, *Synthesis*, 2006, 24, 4131-4134 for additional details.

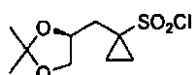
[00102] **EXAMPLE 8:** 1,2-Bis(1-(((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane



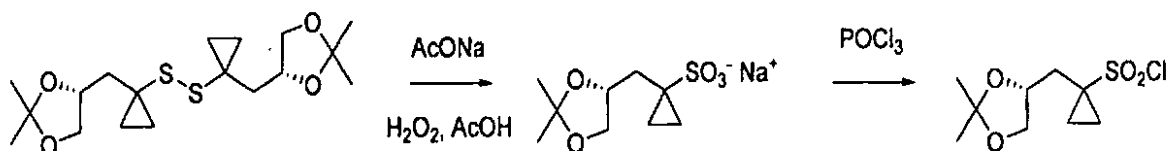
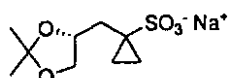
BHC 093080_FC-Text

STEP A: 1,2-Bis(1-(((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane

[00103] *n*-Butyl lithium (1.7 M in hexane, 1.2 eq) is added dropwise over 1 hour to a solution of 1,2-dicyclopropyldisulfane (1 eq) in THF (1.5 mL/mmol), at -20 °C. (R)-4-(Bromomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (1.1eq) is then added at -78 °C and stirring at -78 °C continued for an additional 4 hours. Saturated aqueous ammonium chloride solution is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic extracts are dried (Na₂SO₄) and purified by flash chromatography (ethyl acetate in hexane eluant).

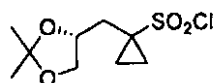
STEP B: (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride

[00104] N-Chloro succinimide (NCS, 1 eq) is added to a mixture of 2 M HCl (0.6 mL/mmol) and acetonitrile (3.4 mL/mmol) and cooled to 10 °C. A solution of 1,2-bis(1-(((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane (2.5 eq) in acetonitrile (0.25 mL/mmol) is added dropwise to the mixture, which is stirred below 20 °C for 20 minutes. Di-*iso*-propyl ether (15 mL/mmol) is added and the isolated organic layer washed with brine, dried (Na₂SO₄) concentrated under reduced pressure and the crude material purified by flash chromatography (ethyl acetate in hexane eluant). See Nishiguchi *et al*, *Synthesis*, 2006, 24, 4131-4134 for additional details.

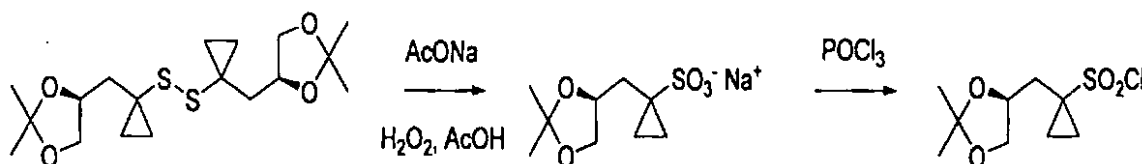
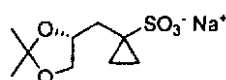
[00105] EXAMPLE 9: (R)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride**STEP A:** Sodium (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate

[00106] 30% Hydrogen peroxide (9 eq) is added to a solution of 1,2-bis(1-(((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane (1 eq) and sodium acetate (2 eq) in acetic acid (5 mL/mmol). The solution is heated at 80 °C for 1 hour, cooled, concentrated under reduced pressure and the crude material purified by recrystallization. See Fernandez-Bolanos, *et al*, *Carbohydrate Research*, 1988, 173(1), 33-40, for additional details.

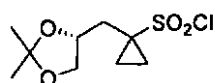
BHC 093080_FC-Text

STEP B: (R)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride

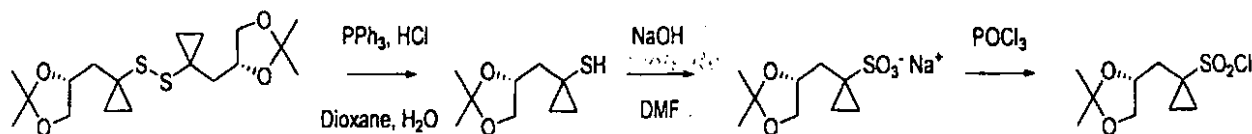
[00107] A solution of sodium (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate (1 eq) and phosphoryl trichloride (POCl_3 , 0.7 mL/mmol) is heated at 80 °C for 1 hour. The reaction mixture is cooled to room temperature, poured onto ice, stirred for 30 minutes and extracted with chloroform (2x). The combined organic extracts are dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure.

[00108] EXAMPLE 10: (S)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride**STEP A: Sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate**

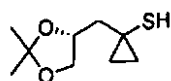
[00109] 30% Hydrogen peroxide (9 eq) is added to a solution of 1,2-bis(1-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane (1 eq) and sodium acetate (2 eq) in acetic acid (5 mL/mmol). The solution is heated at 80 °C for 1 hour, cooled, concentrated under reduced pressure and the crude material purified by recrystallization. See Fernandez-Bolanos, *et al*, *Carbohydrate Research*, 1988, 173(1), 33-40, for additional details.

STEP B: (S)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride

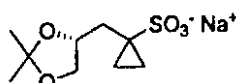
[00110] A solution of sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate (1 eq) and phosphoryl trichloride (POCl_3 , 0.7 mL/mmol) is heated at 80 °C for 1 hour. The reaction mixture is cooled to room temperature, poured onto ice, stirred for 30 minutes and extracted with chloroform (2x). The combined organic extracts are dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure.

[00111] EXAMPLE 11: (R)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride

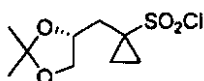
BHC 093080_FC-Text

STEP A: (R)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropanethiol

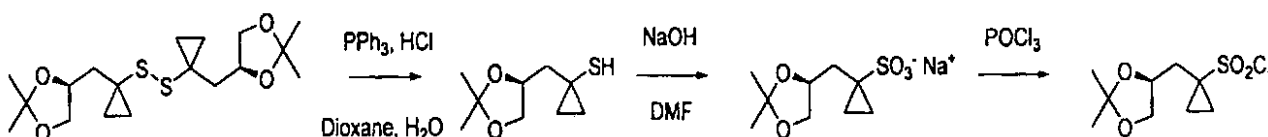
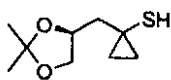
[00112] A solution of 1,2-bis(1-(((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane (1 eq) and triphenylphosphine in a mixture of dioxane and water (4/1) containing two drops of concentrated hydrochloric acid is stirred at 40 °C for 20 min and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by flash chromatography (ethyl acetate in hexane eluant). See Overman *et al*, *Synthesis*, 1974, 59-60 for additional details.

STEP B: Sodium (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate

[00113] Sodium hydroxide (4 eq) is added to a solution of (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropanethiol (1 eq) in DMF (0.5 mL/mmol), and stirred at room temperature overnight and hydrolyzed. The mixture is extracted with ethyl acetate (3x), and the combined organic layers dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and the crude material recrystallized.

STEP C: (R)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride

[00114] A solution of sodium (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate (1 eq) and phosphoryl trichloride (POCl₃, 0.7 mL/mmol) is heated at 80 °C for 1 hour. The reaction mixture is cooled to room temperature, poured onto ice, stirred for 30 minutes and extracted with chloroform (2x). The combined organic extracts are dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure.

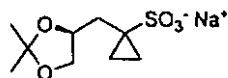
[00115] EXAMPLE 12: (S)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride**STEP A: (S)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropanethiol**

[00116] A solution of 1,2-bis(1-(((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropyl)disulfane (1 eq) and triphenylphosphine in a mixture of dioxane and water (4/1) containing two drops of concentrated hydrochloric acid is stirred at 40 °C for 20 min and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified by

BHC 093080_FC-Text

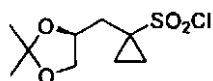
flash chromatography (ethyl acetate in hexane eluant). See Overman *et al*, *Synthesis*, 1974, 59-60 for additional details.

STEP B: Sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate



[00117] Sodium hydroxide (4 eq) is added to a solution of (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropanethiol (1 eq) in DMF (0.5 mL/mmol), and stirred at room temperature overnight and hydrolyzed. The mixture is extracted with ethyl acetate (3x), and the combined organic layers dried (MgSO₄), concentrated under reduced pressure and the crude material recrystallized.

STEP C: (S)-1-((2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride



[00118] A solution of sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate (1 eq) and phosphoryl trichloride (POCl₃, 0.7 mL/mmol) is heated at 80 °C for 1 hour. The reaction mixture is cooled to room temperature, poured onto ice, stirred for 30 minutes and extracted with chloroform (2x). The combined organic extracts are dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure.

[00119] **EXAMPLE 13**

Figure 2 shows the ¹H NMR spectrum of sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate in CD₃OD.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.39 (ddd, *J*=9.85, 6.71, 5.27 Hz, 1 H), 0.57 - 0.76 (m, 2 H), 0.76 - 0.89 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H), 1.51 (dd, *J*=13.30, 2.76 Hz, 1 H), 1.57 (s, 3 H), 1.94 - 2.07 (m, 1 H), 2.89 (dd, *J*=13.80, 8.03 Hz, 1 H), 3.07 (dd, *J*=13.80, 4.27 Hz, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H).

[00120] **EXAMPLE 14**

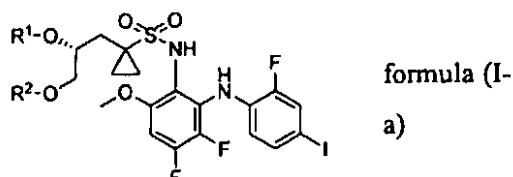
Figure 3 shows the ¹³C NMR spectrum of sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate in CD₃OD.

¹³C NMR (METHANOL-*d*₄) δ ppm 10.30, 15.17, 21.75, 30.13, 38.88, 54.79, 58.37, 67.15, 101.78.

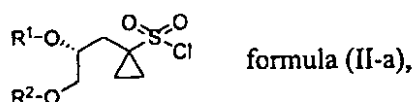
BHC 093080_FC-Text

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing a compound of formula (I-a):



comprising, contacting 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine with a compound of formula (II-a):



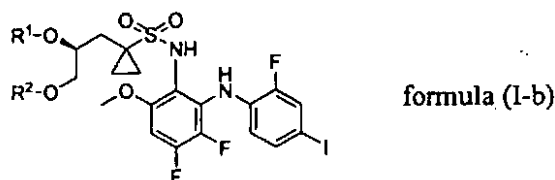
wherein

*R*¹ is H or an alcohol protecting group;

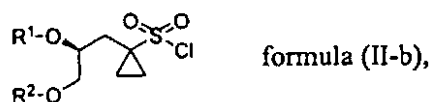
*R*² is H or an alcohol protecting group; or

*R*¹ and *R*² together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

2. A process for preparing a compound of formula (I-b):



comprising, contacting 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-iodophenyl)-3-methoxybenzene-1,2-diamine with a compound of formula (II-b):



wherein

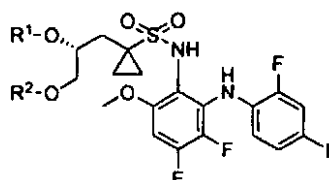
*R*¹ is H or an alcohol protecting group;

*R*² is H or an alcohol protecting group; or

*R*¹ and *R*² together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

BHC 093080_FC-Text

3. A process for preparing (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, comprising,
contacting a compound of formula (I-a) with an acid, a base or a nucleophile; or
exposing the compound of formula (I-a) to UV light:



formula (I-a)

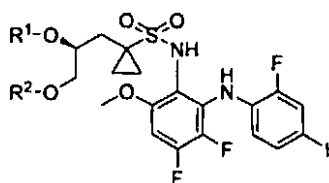
wherein

R¹ is H or an alcohol protecting group;

R² is H or an alcohol protecting group; or

R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

4. A process for preparing (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide, comprising,
contacting a compound of formula (I-b) with an acid, a base or a nucleophile; or
exposing the compound of formula (I-b) to UV light:



formula (I-b)

wherein

R¹ is H or an alcohol protecting group;

R² is H or an alcohol protecting group; or

R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

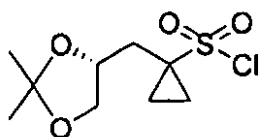
5. A process as in any of claims 1-4, wherein R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a cyclic 1,2-diol protecting group.

BHC 093080_FC-Text

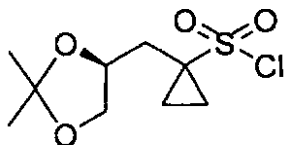
6. The process of claim 5, wherein the cyclic 1,2-diol protecting group is a 5-membered cyclic 1,2-diol protecting group.

7. The process of claim 6, wherein the cyclic 1,2-diol protecting group is 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl.

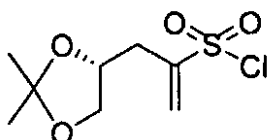
8. The compound (R)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride:



9. The compound (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride:



10. The compound (R)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride:



11. The compound (S)-3-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-1-ene-2-sulfonyl chloride:

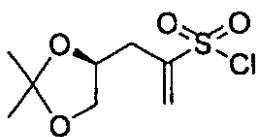


FIGURE 1

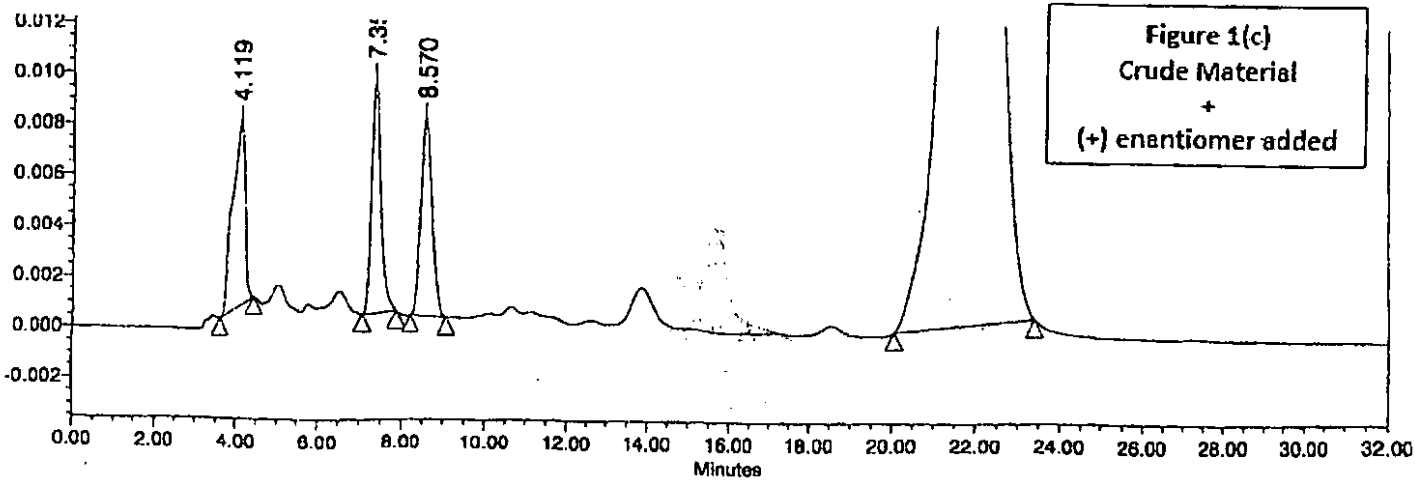
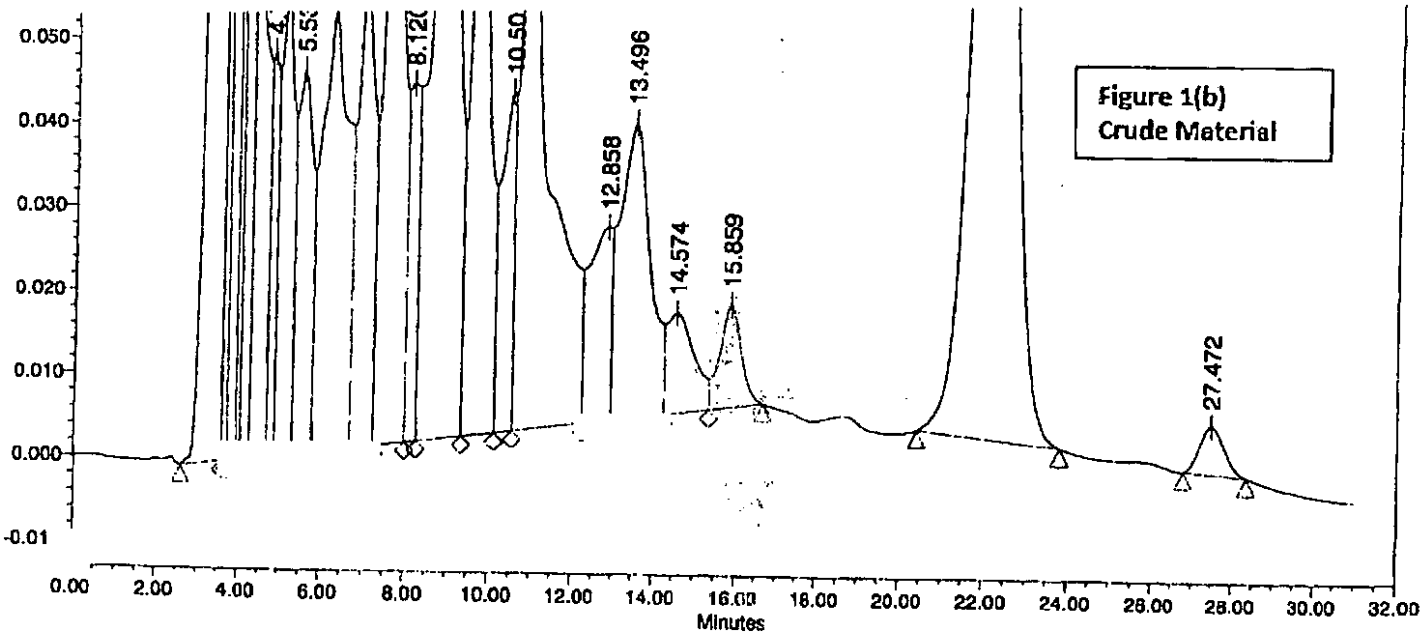
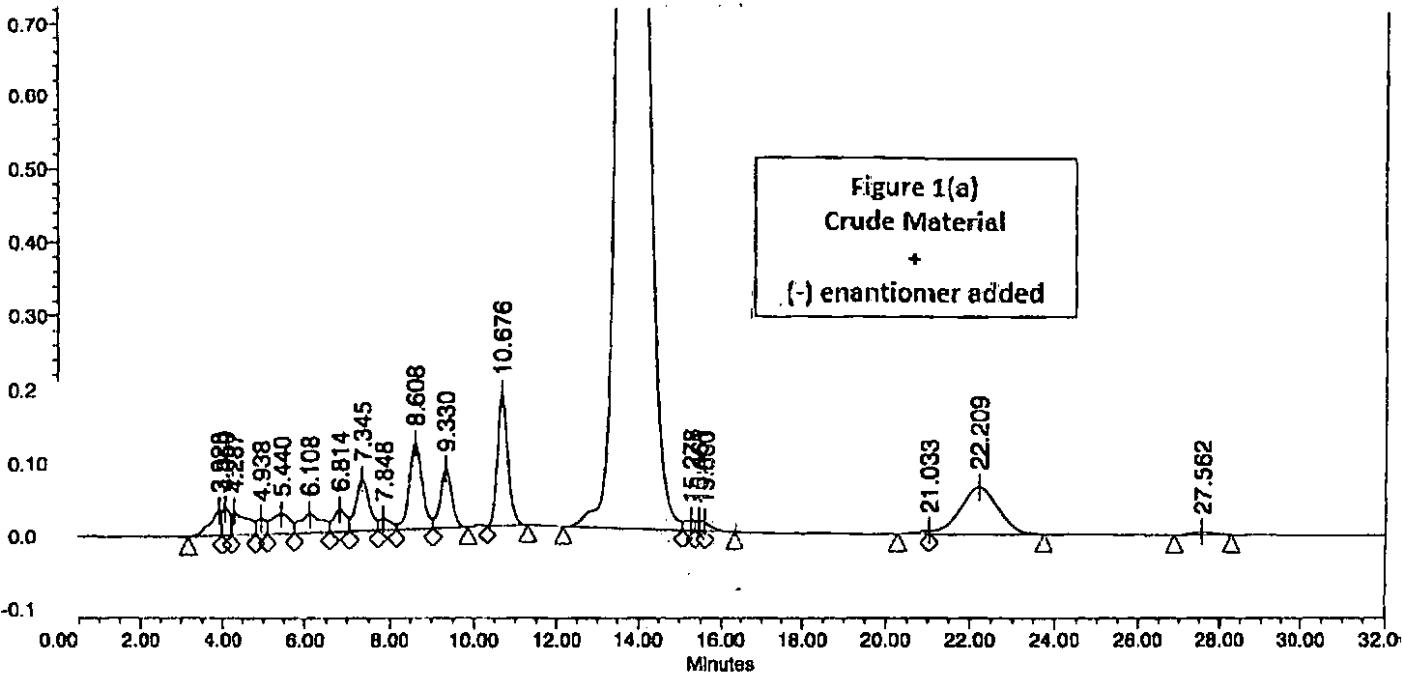


FIGURE 2

¹H NMR spectrum of sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate in CD₃OD

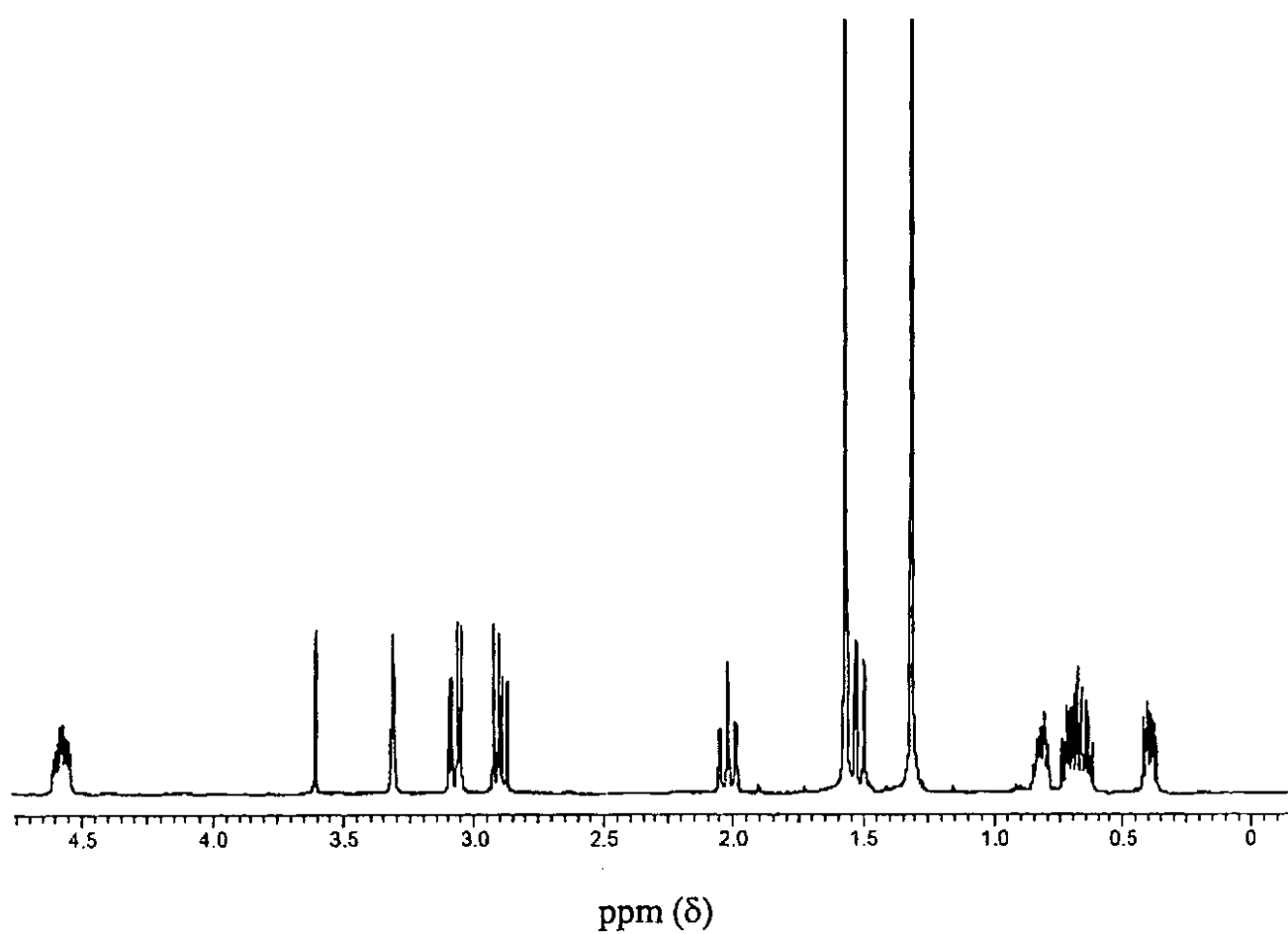
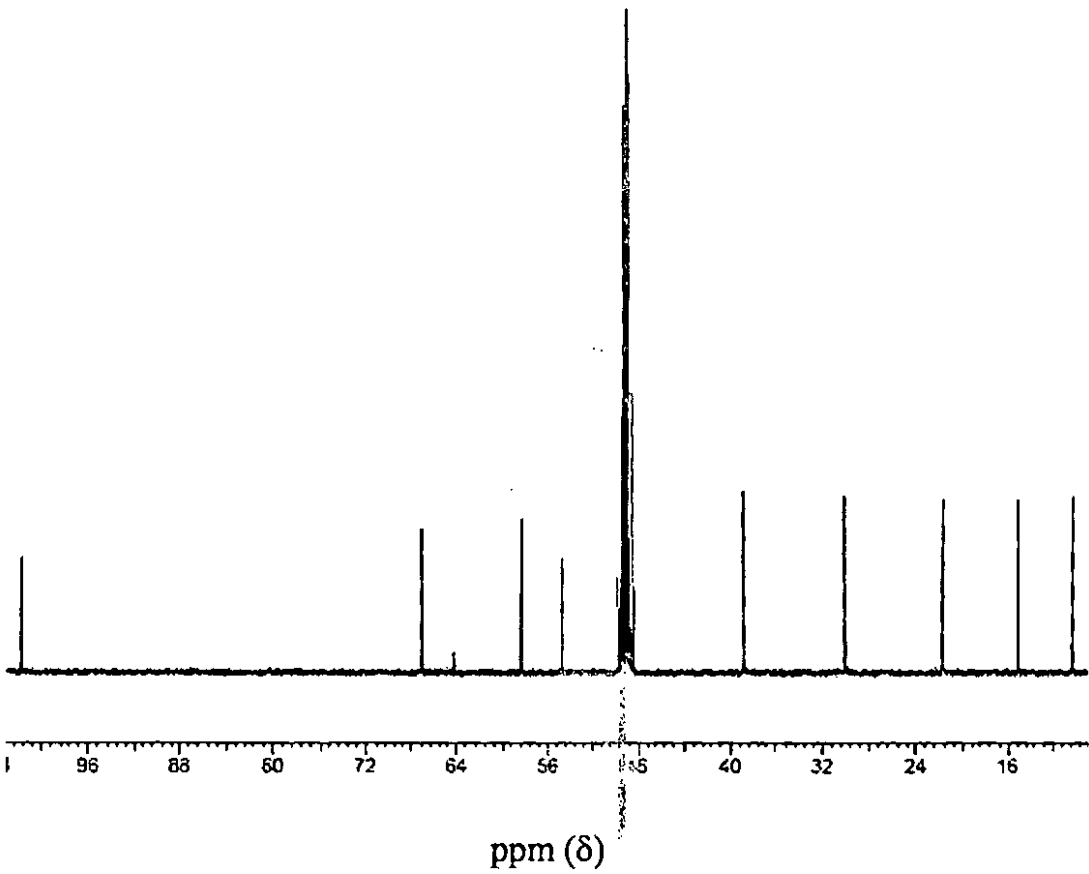


FIGURE 3

¹³C NMR spectrum of sodium (S)-1-((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)cyclopropane-1-sulfonate in CD₃OD



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/004222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C303/38 C07C303/40 C07C309/82 C07C309/85 C07C311/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/058340 A1 (MADERNA ANDREAS [US] ET AL) 6 March 2008 (2008-03-06) cited in the application	1-4
Y	paragraph [0260] - paragraph [0274];	5-9
A	examples 55-57, 60	10, 11
Y	WO 2007/121269 A2 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; YAN SHUNQI [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US];) 25 October 2007 (2007-10-25) examples 4-6	5-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2010

Date of mailing of the international search report

27/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mooren, Nicolai

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/004222

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2008058340	A1	06-03-2008	US 2009082457	A1	26-03-2009
WO 2007121269	A2	25-10-2007	US 2007238710	A1	11-10-2007

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
27 de enero de 2011 (27.01.2011)



(10) Número de publicación internacional
WO 2011/009541 A1

(51) Clasificación internacional de Patentes:

C07C 303/38 (2006.01) C07C 309/85 (2006.01)
C07C 303/40 (2006.01) C07C 311/28 (2006.01)
C07C 309/82 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/EP2010/004222

(22) Fecha de la presentación internacional

10 de julio de 2010 (10.07.2010)

(25) Idioma de la presentación:

inglés

(26) Idioma de la publicación:

inglés

(30) Datos de la prioridad

61/228,509 24 de julio de 2009 (24.07.2009) US

61/228,501 24 de julio de 2009 (24.07.2009) US

(71) Solicitante (para todos los países excepto US) ARDEA BIOSCIENCES, INC [US/US]; 4939 Directors Place, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (únicamente para US) MADERNA, Andreas [US/US]; 54 Pyngyp Road, Stony Point, New York 10980 (US). VERNIER, Jean-Michel [FR/US]; 5150 Sea Mist CT., San Diego, CA 92121 (US).

(74) Representante: WILLIAMS, Howard; BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Law & Patents, Patents & Licensing, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, (DE)

(81) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible):

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados: (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible):

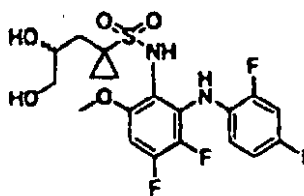
Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

con el informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: PREPARACIÓN DE (R) Y (S)- N-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)-6-METOXIFENIL)-1-(2,3-DIHIDROXIPROPIL)CICLOPROPAN-1-SULFONAMIDA Y DERIVADOS PROTEGIDOS DE LOS MISMOS

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con la preparación de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida.



(I)

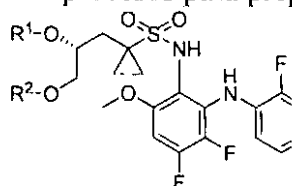
PREPARACIÓN DE (R) Y (S)- N-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)-6-METOXIFENIL)-1-(2,3-DIHIPOXIPROPIL)CICLOPROPAN-1-SULFONAMIDA Y DERIVADOS PROTEGIDOS DE LOS MISMOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con los campos de química farmacéutica y síntesis química orgánica. Es sabido que (R)-N-(3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida poseen propiedades inhibitorias contra las enzimas MEK y son de valor terapéutico (véase la solicitud de patente publicada de los EEUU US 2008/0058340 A1). En la presente se describen métodos para su preparación.

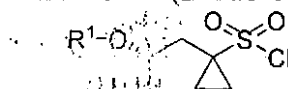
RESUMEN DE LA INVENCION

Se proveen procesos para preparar compuestos de fórmula (I-a):



fórmula (I-a)

que comprenden poner en contacto 5,6-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-



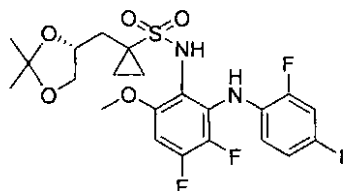
diamina con un compuesto de fórmula (II-a): $R^1-O-CH_2-CH_2-O-R^2$, donde

R^1 es H o un grupo protector de alcohol;

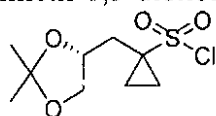
R^2 es H o un grupo protector de alcohol; o

R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

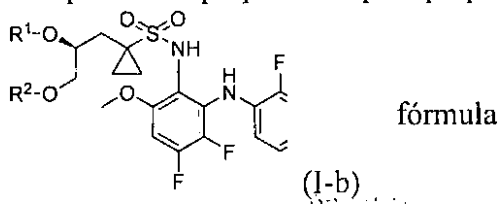
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I-a) es (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida:



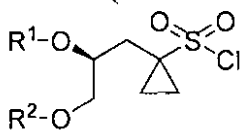
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (II-a) es cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo:



También se proveen aquí procesos para preparar compuestos de fórmula (I-b):



que comprenden poner en contacto 5,6-difluoro-N¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-

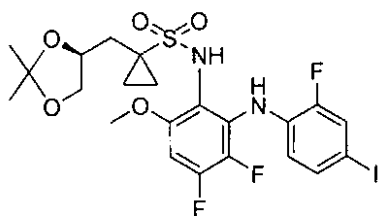
metoxibencen-1,2-diamina con un compuesto de fórmula (II-b): , donde

R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

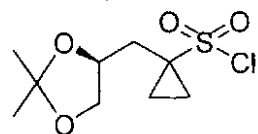
R² es H o un grupo protector de alcohol; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I-b) es (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida:

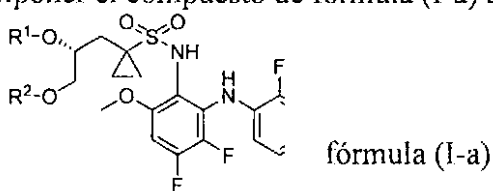


En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (II-b) es cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo:



También se proveen aquí procesos para preparar (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (I-a) con un ácido, una base o un

nucleófilo; o exponer el compuesto de fórmula (I-a) a luz UV:



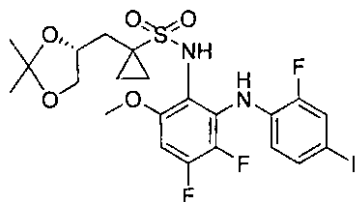
donde

R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

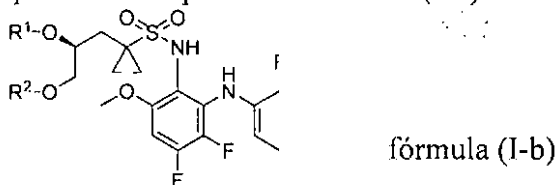
R² es H o un grupo protector de alcohol; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I-a) es (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida:



También se proveen aquí procesos para preparar (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que comprenden poner en contacto un compuesto de fórmula (I-b) con un ácido, una base o un nucleófilo; o exponer el compuesto de fórmula (I-b) a luz UV:



donde

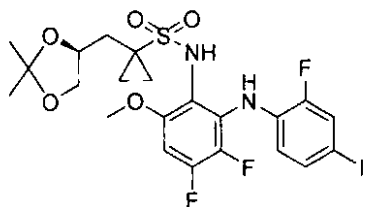
R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

R² es H o un grupo protector de alcohol; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I-b) es (S)-N-(3,4-difluoro-2-

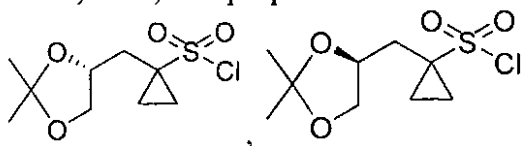
(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida:



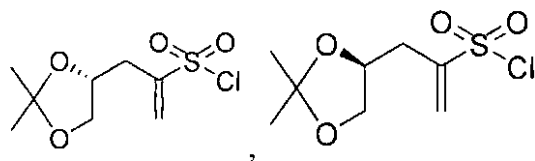
En algunas formas de realización, R^1 es H y R^2 es un grupo protector de alcohol. En formas de realización adicionales, R^2 es H y R^1 es un grupo protector de alcohol. En formas de realización adicionales, ambos R^1 y R^2 son grupos protectores de alcohol. En formas de realización adicionales, ambos R^1 y R^2 son hidrógeno. En formas de realización adicionales, los grupos protectores son iguales. En formas de realización adicionales, los grupos protectores son diferentes. En formas de realización adicionales, R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol. En formas de realización adicionales, el grupo protector cíclico de 1,2-diol es un grupo protector cíclico de 1,2-diol de 5 miembros. En formas de realización adicionales, el grupo protector cíclico de 1,2-diol es 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo.

También se proveen aquí compuestos de utilidad para la preparación de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida o (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida.

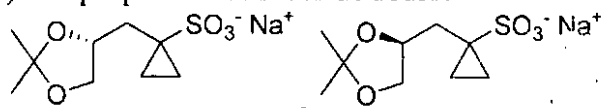
En algunas formas de realización, se proveen los compuestos cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo y cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo:



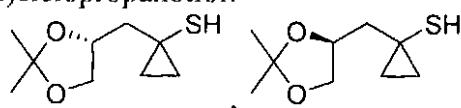
En algunas formas de realización, se proveen los compuestos cloruro de (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo y cloruro de (S)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo:



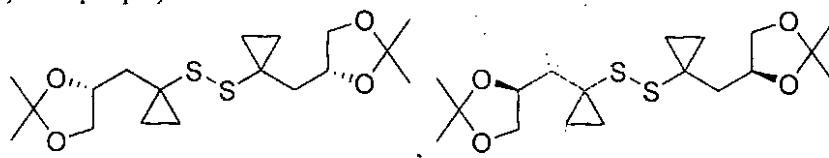
En algunas formas de realización, se proveen los compuestos (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio y (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio:



En algunas formas de realización, se proveen los compuestos (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropanotiol y (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropanotiol:



En algunas formas de realización, se proveen los compuestos 1,2-bis(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano y 1,2-bis(1-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano:



INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente a modo de referencia de la misma manera que si se indicara específica e individualmente que cada publicación o solicitud de patente específica se incorpora a modo de referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características novedosas de la invención se exponen específicamente en las reivindicaciones adjuntas. Se alcanzará una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a los siguiente descripción detallada que expone formas de realización ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos:

La Figura 1 representa tres trazas de HPLC de N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-

yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, donde la traza superior 1(a) es el trazado de HPLC del material crudo, inyectado conjuntamente con una muestra auténtica del enantiómero (-) (obtenido por separación quiral de la mezcla racémica de ambos isómeros); la traza del medio 1(b) es el trazado de HPLC del material crudo; y la traza inferior 1(c) es el trazado de HPLC del material crudo, inyectado conjuntamente con una muestra auténtica del enantiómero (+) (obtenido por separación quiral de la mezcla racémica de ambos isómeros).

La Figura 2 representa el espectro ^1H RMN de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio en CD_3OD .

La Figura 3 representa el espectro ^{13}C RMN de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio en CD_3OD .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A pesar de que en la presente se muestran y describen formas de realización preferidas de la presente invención, será evidente para los especialistas en la materia que dichas formas de realización se proveen a modo de ejemplo solamente. Los especialistas en la materia podrán prever diversas variaciones, cambios y sustituciones que no se apartan de la invención. Debe comprenderse que las diversas alternativas a las formas de realización de la invención descritas en la presente pueden utilizarse en la práctica de la invención. Se establece que las reivindicaciones definen el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes están cubiertos por las mismas.

Usualmente es deseable tener métodos alternativos para la preparación de compuestos útiles. En la presente se describen diversos métodos para la preparación de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, los cuales según es sabido poseen propiedades inhibitorias contra las enzimas MEK.

I. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Método de Síntesis Química

El siguiente análisis se ofrece para ilustrar cómo, en principio, obtener los compuestos

reivindicados bajo esta invención y para dar detalles sobre algunos de los diversos métodos disponibles para su uso en la preparación de los compuestos de la invención. Sin embargo, este análisis no pretende definir o limitar el alcance de las reacciones o secuencias de reacciones de utilidad en la preparación de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de esta invención pueden prepararse por los procedimientos y técnicas descritas en la sección de Ejemplos que figura más adelante, así como también por técnicas de síntesis orgánica conocidas.

Los métodos conocidos por los especialistas en la materia pueden identificarse a través de diversos textos y bases de datos de referencia. Los textos y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en la presente, o que proveen referencias a artículos que describen la preparación, incluyen p.ej., "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2da edición, Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2da edición, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2da edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ta edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Otros textos y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en la presente, o que proveen referencias a artículos que describen la preparación, incluyen p. ej., Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Segunda edición, revisada y aumentada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2da edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4ta edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J., (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7ma edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0;

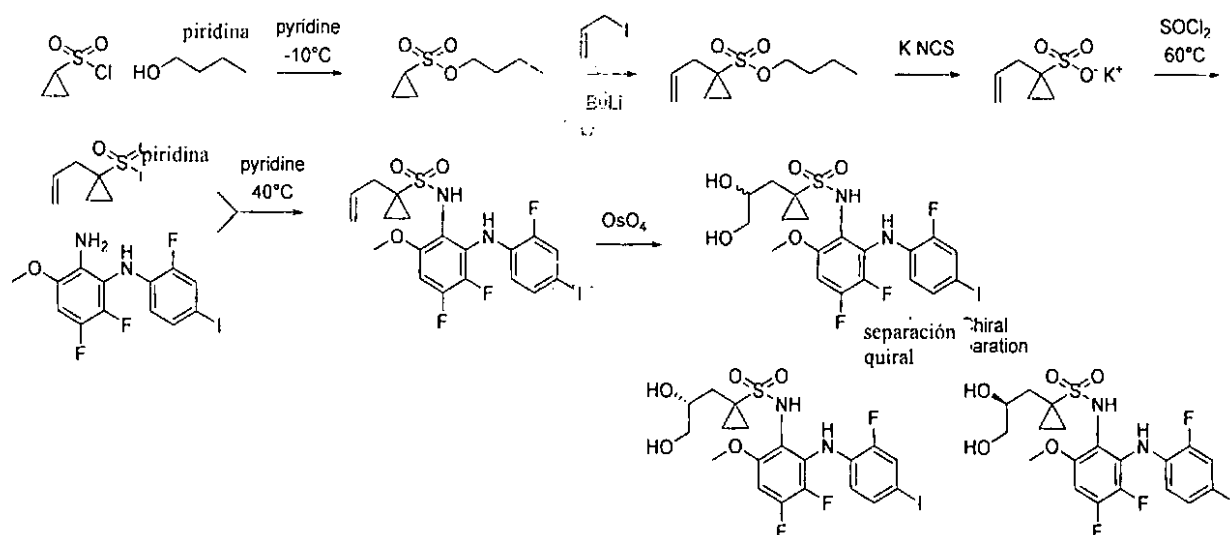
Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2da edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

En general, los compuestos utilizados en las reacciones descritas en la presente pueden prepararse de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los especialistas en la materia, comenzando con sustancias y/o compuestos químicos disponibles comercialmente y/o a partir de from compuestos descritos en la bibliografía química. Los "compuestos químicos disponibles comercialmente" pueden obtenerse de fuentes comerciales estándar incluyendo Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Gran Bretaña), Avocado Research (Lancashire Gran Bretaña), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Gran Bretaña), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire Gran Bretaña), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall Gran Bretaña), Lancaster Síntesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall Gran Bretaña), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland O), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de índices de compuestos químicos conocidos preparados por el Servicio de Abstract Químico de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas universitarias y públicas, así como también a través de bases de datos en línea. Los compuestos químicos conocidos que no están disponibles comercialmente en los catálogos pueden prepararse en laboratorios de síntesis química a pedido, donde muchos de los laboratorios de suministro químico estándar (p.ej., los que se han enumerado) proveen servicios de síntesis a pedido.

Método A: Síntesis no quiral, seguida por separación quiral

La síntesis no quiral de N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil) ciclopropan-1-sulfonamida ya se ha descrito, (véase Solicitud de patente publicada de los EEUU 2008/0058340 A1), y se resume a continuación en el esquema 1. El producto se obtiene como una mezcla racémica de los enantiómeros (R) y (S), que se separan por HPLC quiral.

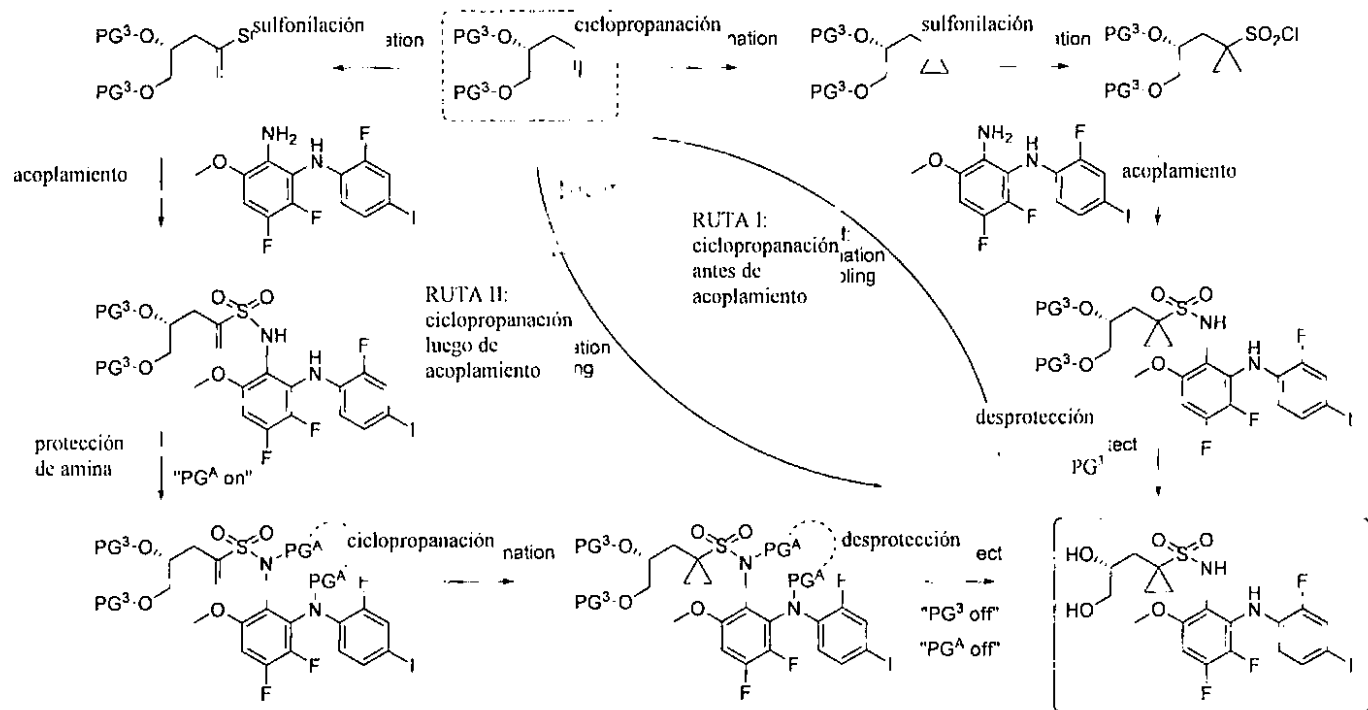


Esquema 1: Síntesis no quiral de N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

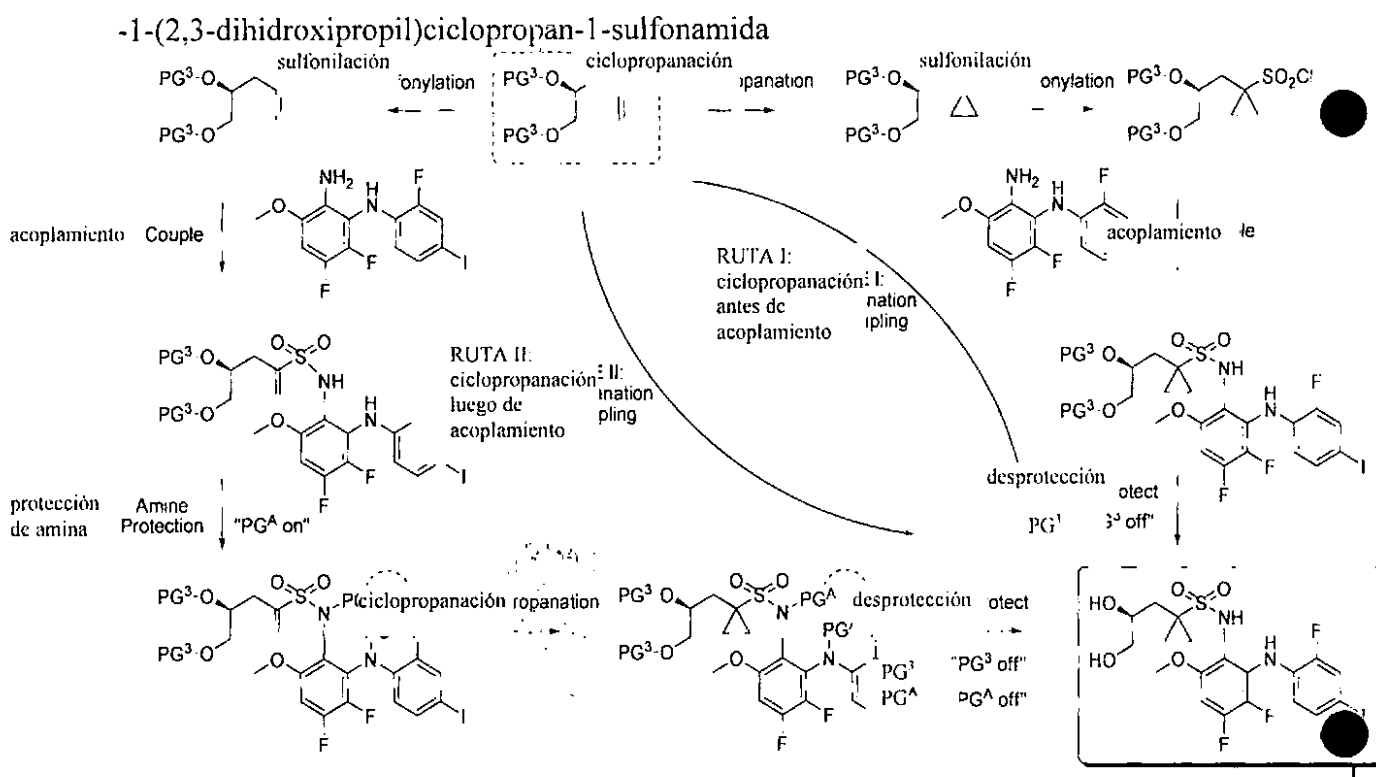
Método B: Síntesis a partir de materiales de partida quirales

Los Esquemas 2a, 3a, 4a, 5a y 6a muestran rutas sintéticas por las cuales puede prepararse (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, y se describen a continuación.

Los Esquemas 2b, 3b, 4b, 5b y 6b muestran rutas sintéticas por las cuales puede prepararse (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, y se describen a continuación.



Esquema 2a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihydroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida



Esquema 2b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihydroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

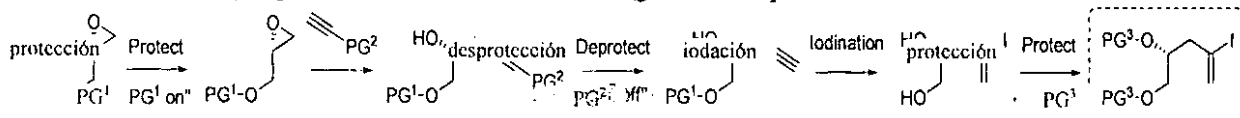
-1-(2,3-dihydroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

Método B, Ruta I: Un grupo ciclopropilo se introduce en el alqueno de 4-yodopent-4-en-1,2-diol con diol protegido, para formar el derivado protegido 3-(1-yodociclopropil)propan-1,2-diol, que luego se sulfonila. El acoplamiento con 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina y la desprotección final da (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-

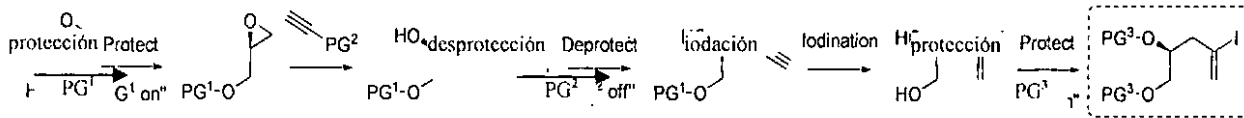
yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida o la mezcla racémica, dependiendo del material de partida utilizado.

Método B, Ruta II: En un procedimiento levemente diferente a la ruta A que antecede, la reacción de ciclopropanación puede realizarse luego del acoplamiento con la diarilamina. Se convierte 4-yodopent-4-en-1,2-diol con diol protegido al cloruro de sulfonilo y luego se acopla con 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina. Las funcionalidades amina se protegen, de ser necesario, el alqueno se convierte al grupo ciclopropilo y finalmente se eliminó todo grupo protector según sea necesario para dar (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida o la mezcla racémica, dependiendo del material de partida utilizado.

Ambas rutas requieren como material de partida un 4-yodopent-4-en-1,2-diol con diol protegido, que puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



Esquema 3a: (R)-con diol protegido 4-yodopent-4-en-1,2-diol

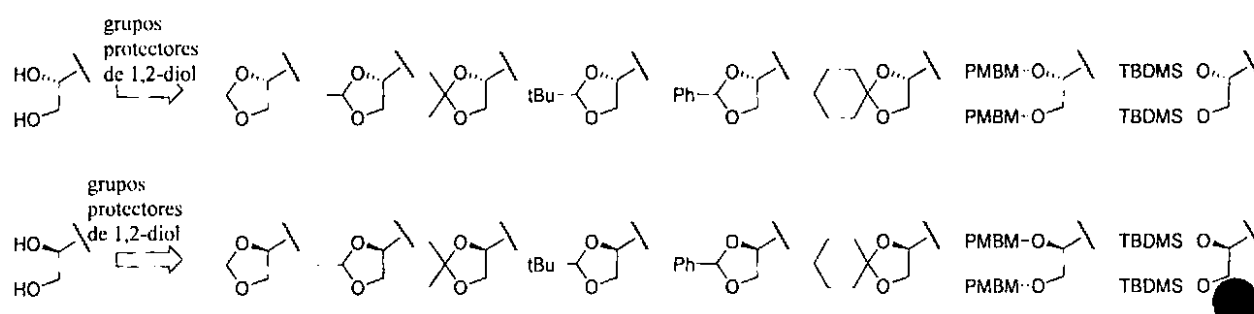


Esquema 3b: (S)-con diol protegido 4-yodopent-4-en-1,2-diol

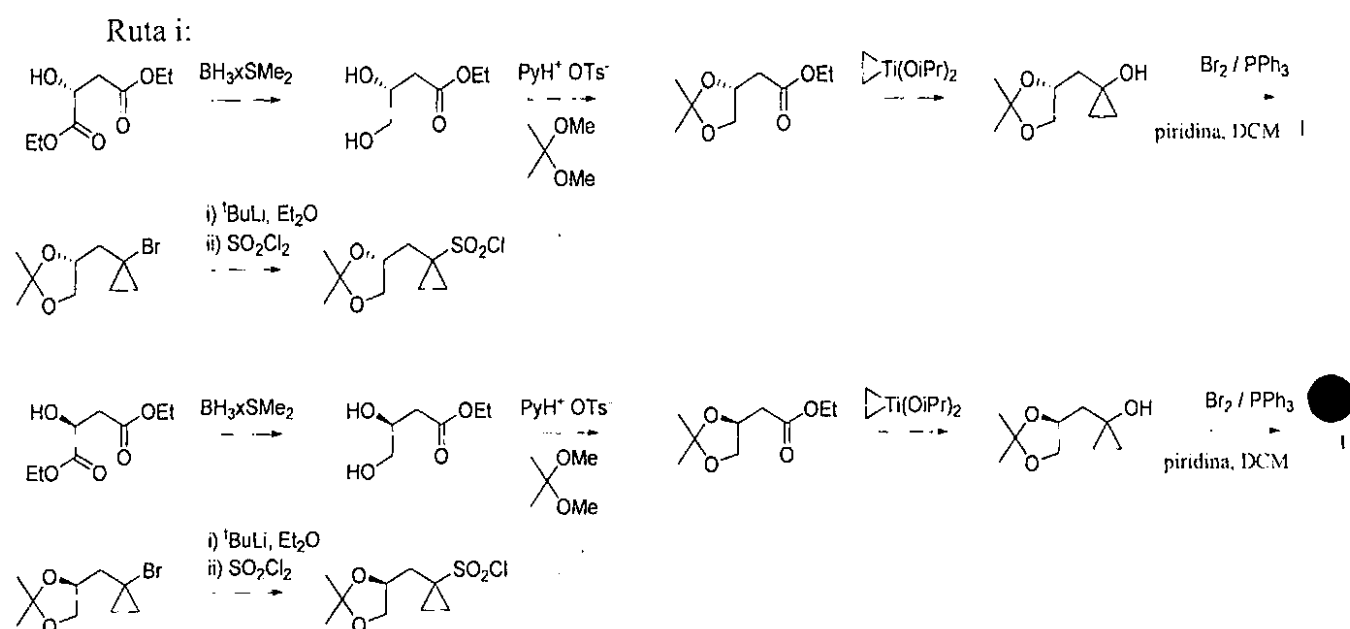
El material de partida, glicidol está disponible comercialmente como el enantiómero (R), el enantiómero (S) o la mezcla (R/S)-(+/-). El alcohol puede protegerse, por ejemplo por reacción con cloruro de *t*-butildimetilsililo, u otro grupo protector adecuado. De manera alternativa, el glicidol protegido con TBS está disponible comercialmente como el enantiómero (R), el enantiómero (S) o the (R/S)-(+/-)-mezcla racémica. El acoplamiento con un acetileno protegido, seguido por desprotección y iodación con un reactivo como por ejemplo 9-yodo-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-I-BBN), provee 4-yodopent-4-en-1,2-diol, cuyo diol luego se protege. Nótese que a pesar de que no hay inversión de estereoquímica durante la síntesis, partir de (R)-(+)-glicidol resultará en la formación de (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida; partir de (S)-

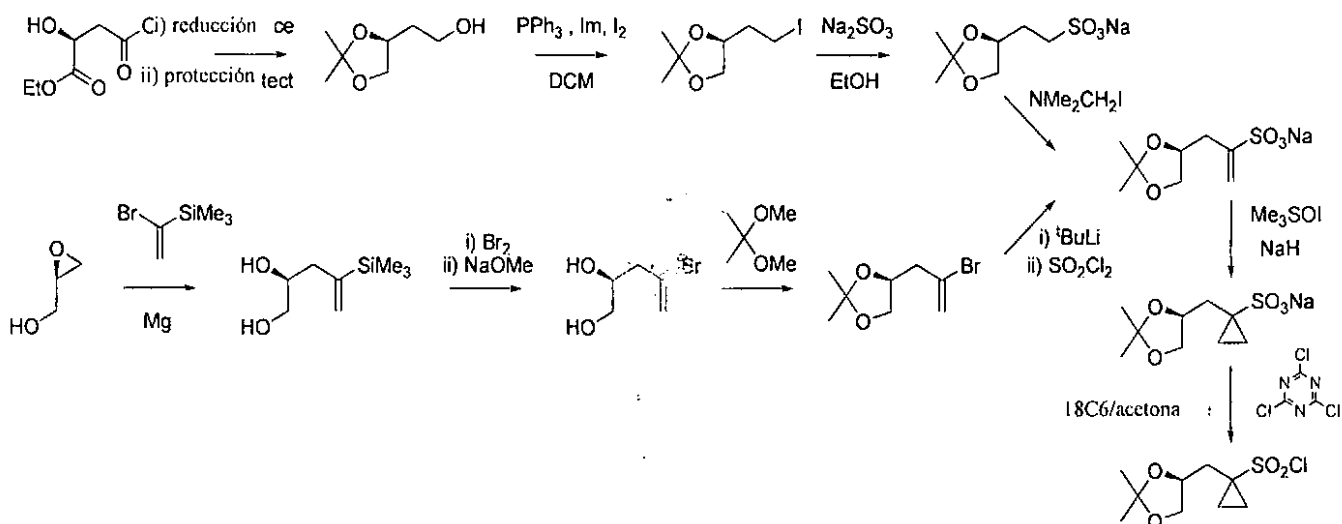
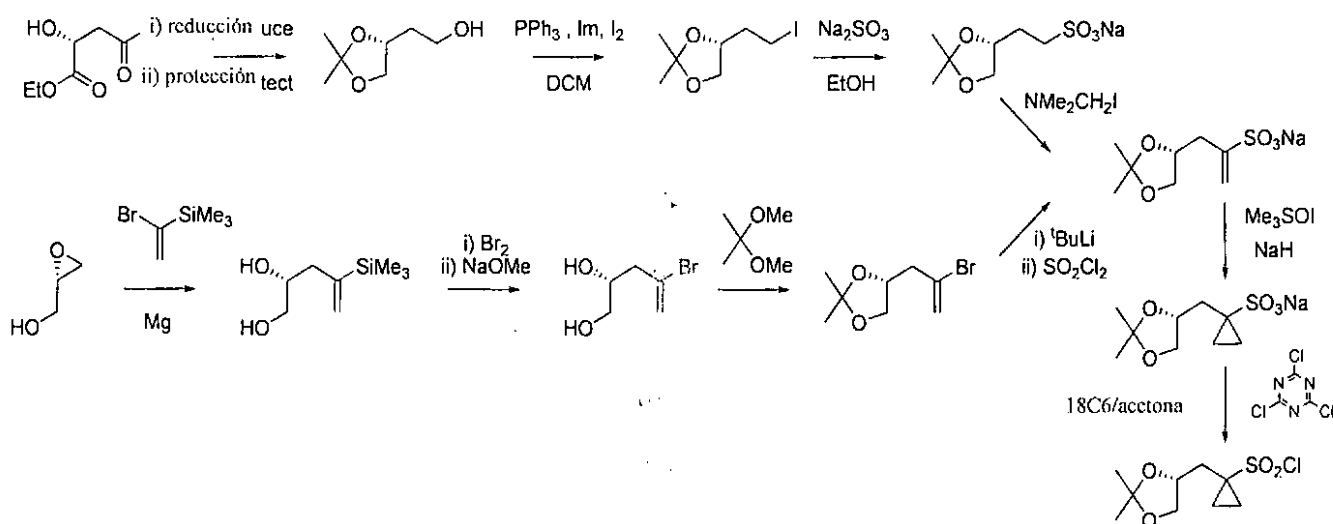
(-)-glicidol resultará en la formación de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida.

Método B, cloruro de 1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonilo con diol protegido: En algunas formas de realización, se usa el intermediario cloruro de 1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonilo con diol protegido. los grupos protectores de 1,2-diol son conocidos en la especialidad como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna, 1,3-dioxolano, 2-metil-1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, 2-*t*-butil-1,3-dioxolano, 2-fenil-1,3-dioxolano, 1,4-dioxaspiro[4,5]decanó, éter di-*para*-metoxibenciloximetílico, di-*t*-butildimetilsililéter. v similares:

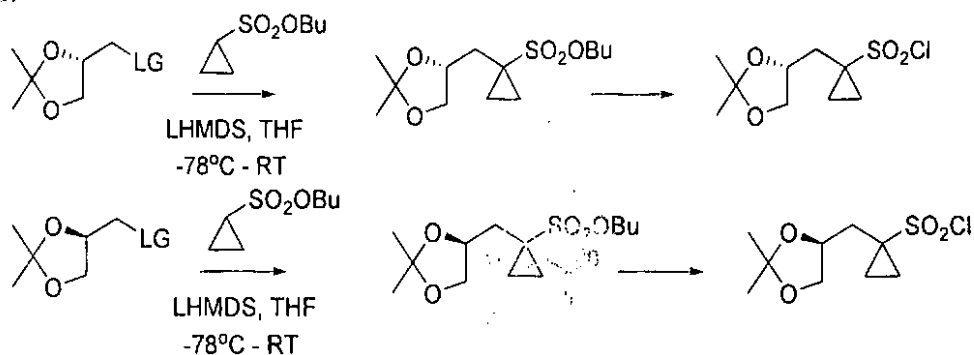


Los Esquemas sintéticos para la preparación de cloruro de 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo se proveen a continuación:

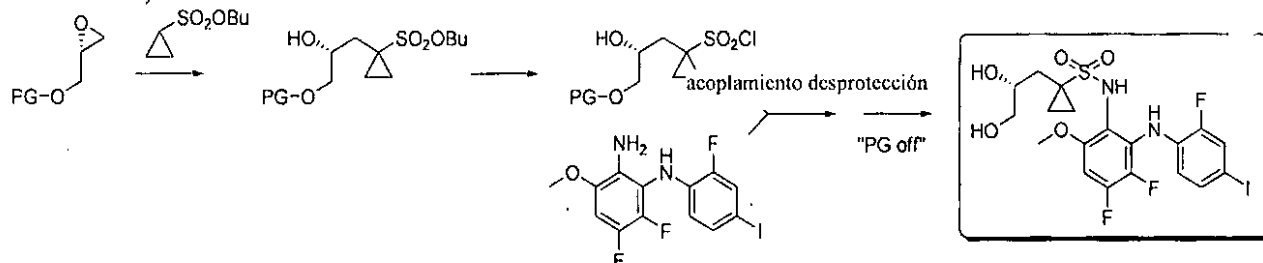




Ruta iii:

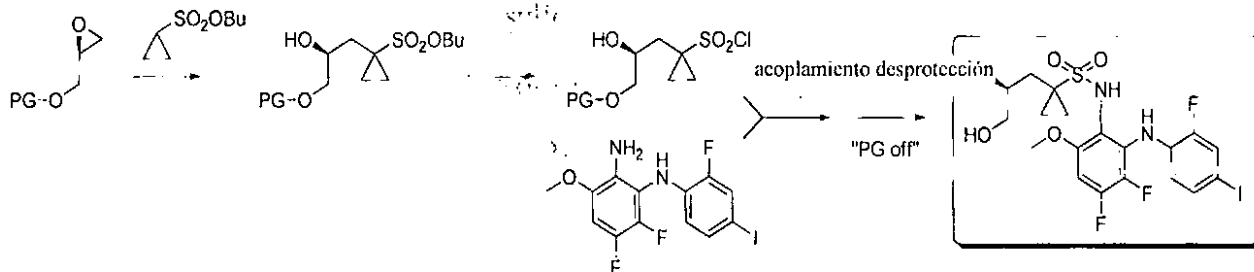


Método B, Ruta III



Esquema 4a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)

-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

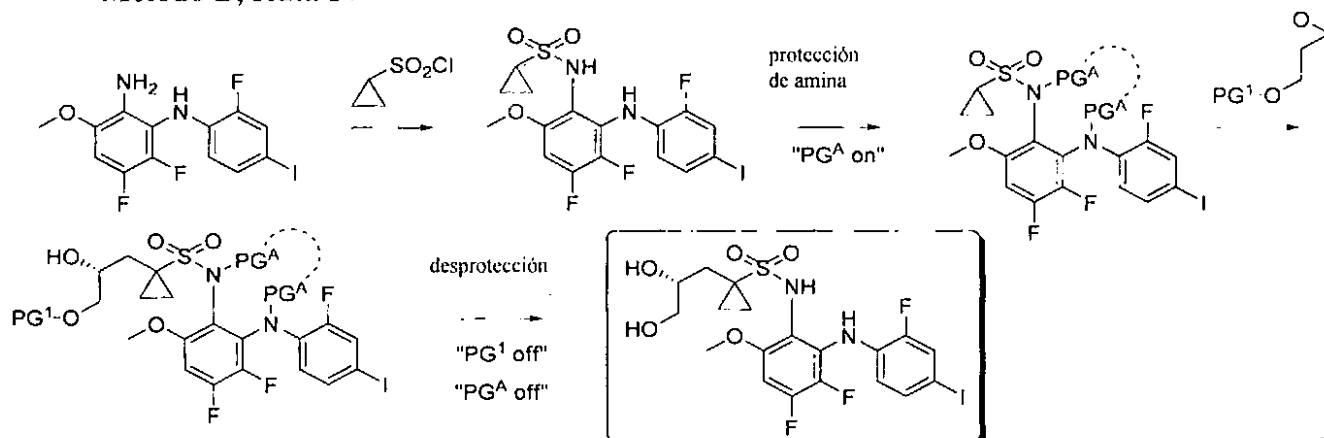


Esquema 4b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)

-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida

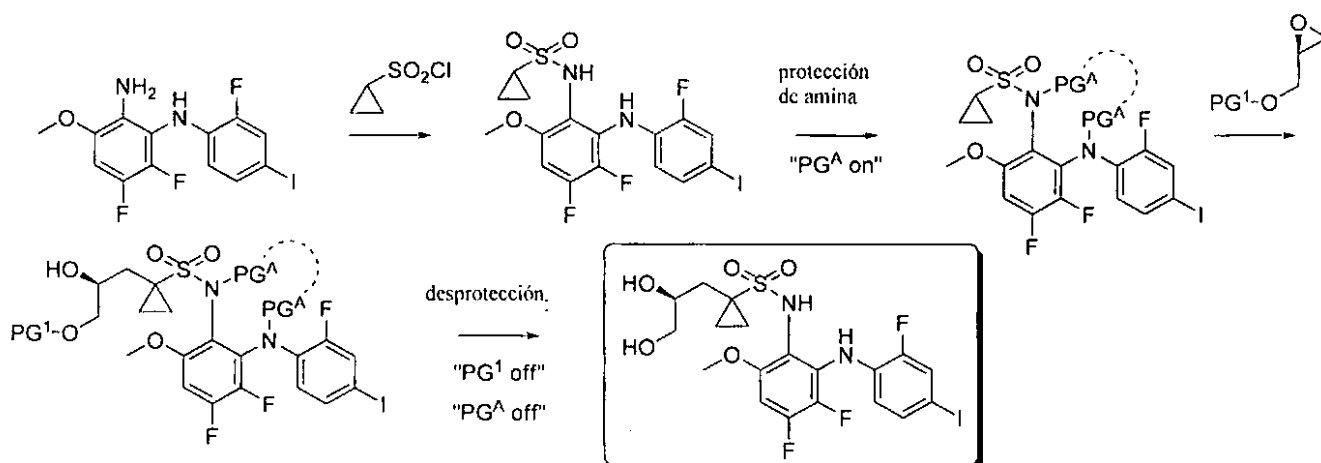
El acoplamiento del derivado protegido glicidol con éster ciclopropan sulfonato, como p.ej. ciclopropan sulfonato de butilo, da 1-(2-hidroxi-3-hidroxiopropilo protegido)ciclopropan-1-sulfonato de butilo. La conversión del sulfonato al cloruro de sulfonilo provee el derivado cloruro de sulfonilo, cloruro de 1-(2-hidroxi-3-protegido-hidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonilo, que luego se acopla con 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina. La eliminación de los grupos protectores restantes, según sea necesario, da (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida o la mezcla racémica, dependiendo del material de partida utilizado.

Método B, Ruta IV



Esquema 5a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)

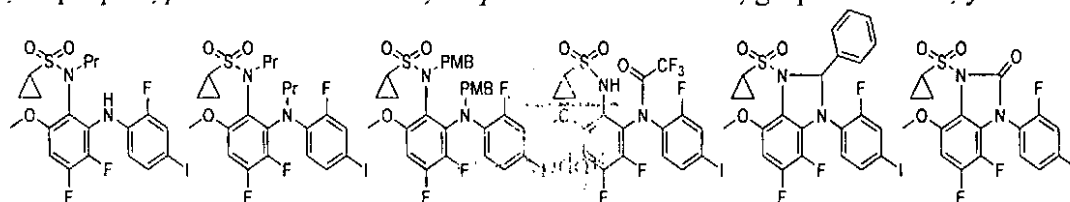
-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida



Esquema 5b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)

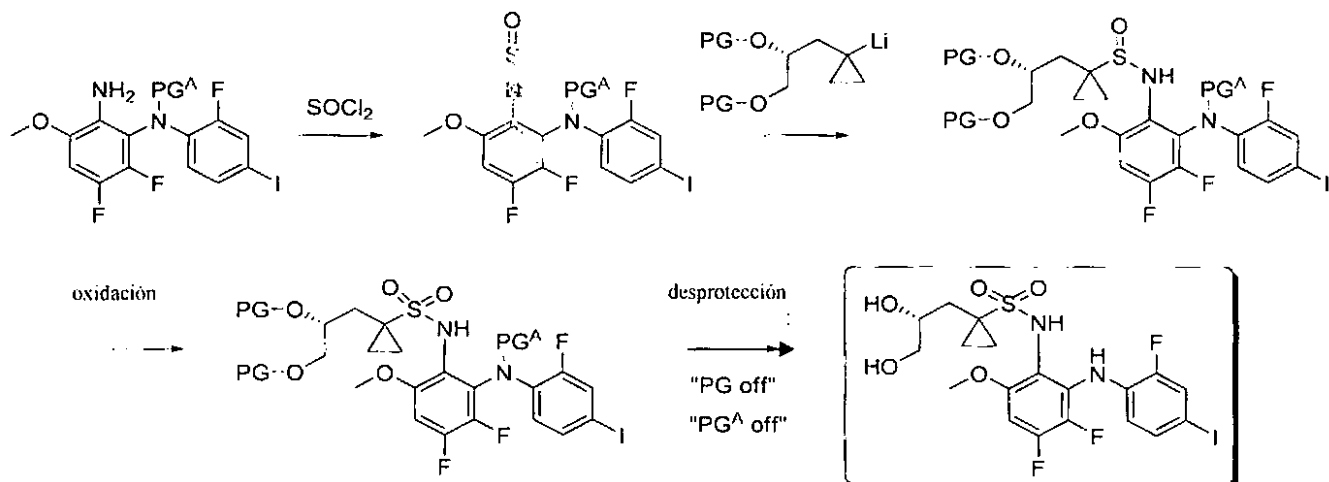
-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

Se acopla 5,6-Difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina con cloruro de ciclopropan sulfonilo para dar *N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclopropan sulfonamida. Los grupos amina se protegen según sea necesario, utilizando grupos protectores adecuados, como p.ej. sin que esto constituya limitación alguna, propilo, di-propilo, *para*-metoxibencilo, di-*para*-metoxibencilo, grupos cíclicos, y similares:



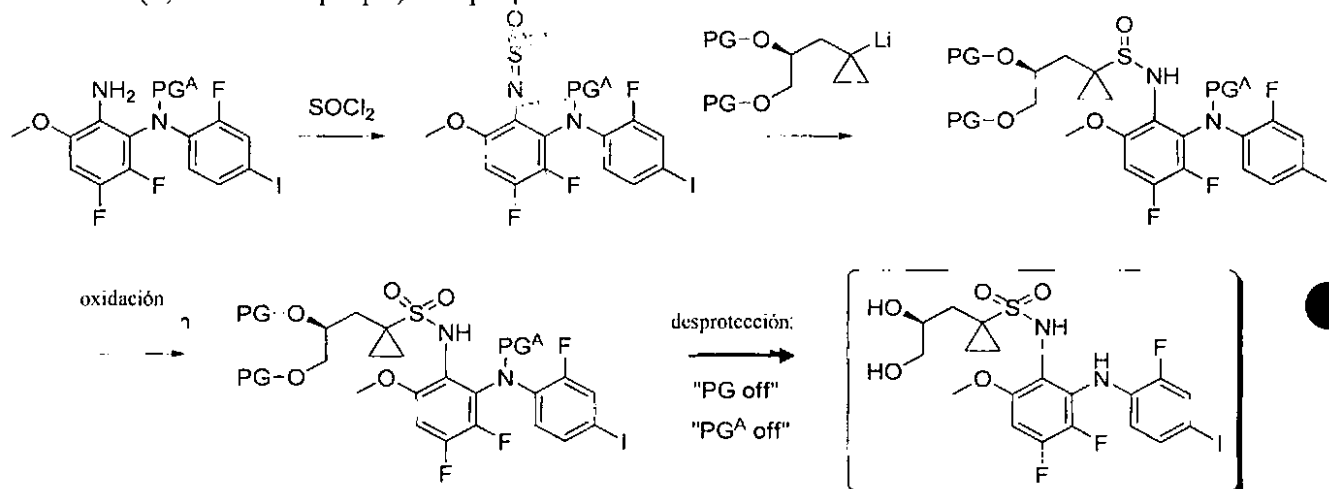
Se acopla *N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclopropan sulfonamida con amina protegida con glicidol protegido, que luego de la eliminación de los grupos protectores, según sea necesario, da (R)-*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, (S)-*N*-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida o la mezcla racémica, dependiendo del glicidol utilizado.

Método B, Ruta V



Esquema 6a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)

-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

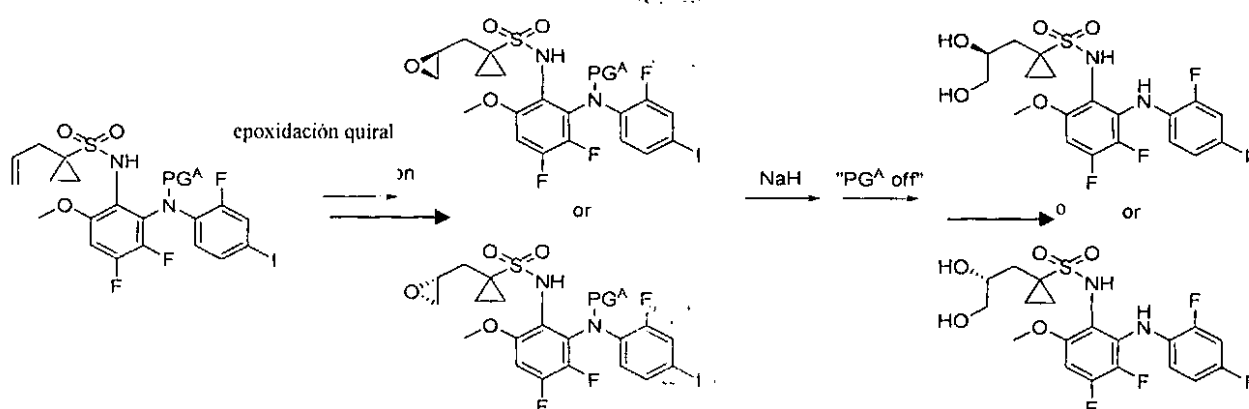


Esquema 6b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)

-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

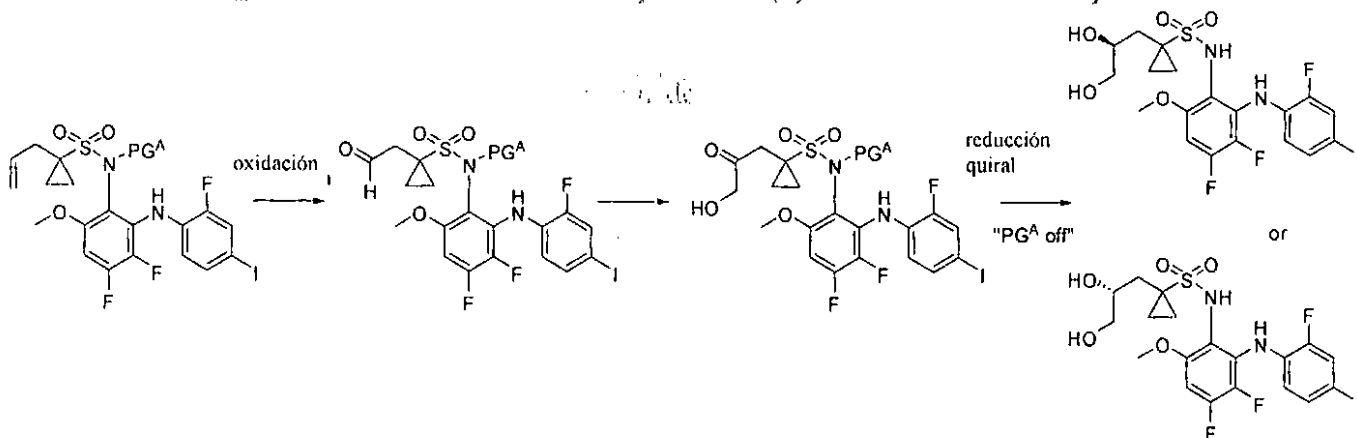
Se trata bencen-1,2-diamina protegida con 5,6-difluoro- N^1 -(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxi- N^1 con cloruro de tionilo, convirtiendo la amina primaria al tiazato. El acoplamiento con (1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropil)litio con diol protegido da el derivado sulfinamida que se oxida a la sulfonamida. La eliminación final de los grupos protectores, según sea necesario, da (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida o la mezcla racémica, dependiendo del material de partida utilizado.

Método C1: Síntesis utilizando reactivos quirales · (i) epoxidación quiral



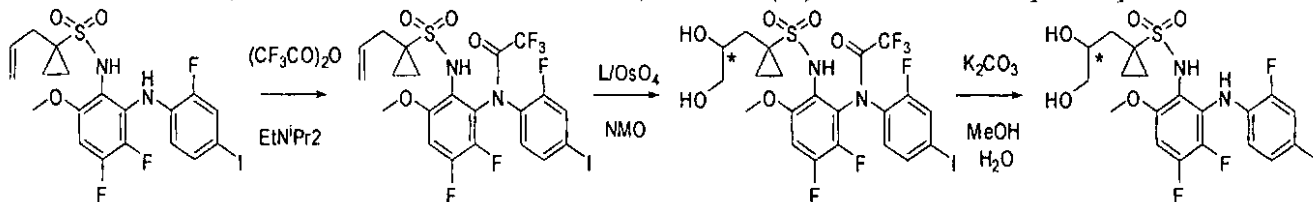
La epoxidación quiral (por ejemplo epoxidación de Jacobsen (*J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063-7064 o *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5250-5251) utilizando hipoclorito de sodio / catalizador Mn-salen; o epoxidación de Shi (*J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4093-4097) utilizando cetonas derivadas de glucosa y Oxona) de 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclopropan-1-sulfonamida con amina protegida, seguida por la apertura del epóxido y la eliminación de los grupos protectores, según sea necesario, da los productos quirales deseados.

Método C2: Síntesis utilizando reactivos quirales – (ii) oxidación de cetona quiral



La separación oxidativa (por ejemplo Ozonólisis u oxidación de Lemieux-Johnson) de 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclopropan-1-sulfonamida con amina protegida, seguida por conversión a la α -hidroxicetona, reducción quiral de la cetona (p.ej. reducción de Corey CBS) y la eliminación de los grupos protectores, según sea necesario, da los productos quirales deseados.

Método C3: Síntesis utilizando reactivos quirales – (iii) oxidación de alqueno quiral



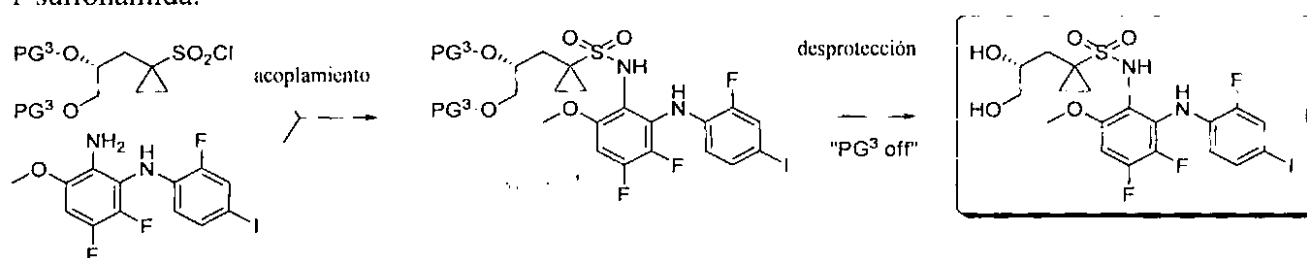
donde L es un auxiliar quiral

La protección de 1-alil-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)ciclopropan-1-sulfonamida como trifluoroacetamida, seguida por dihidroxilación asimétrica (por ejemplo dihidroxilación asimétrica de Sharpless), y la eliminación de los grupos protectores, según sea necesario, da los productos quirales descados.

Método C4: Síntesis a partir de materiales de partida quirales

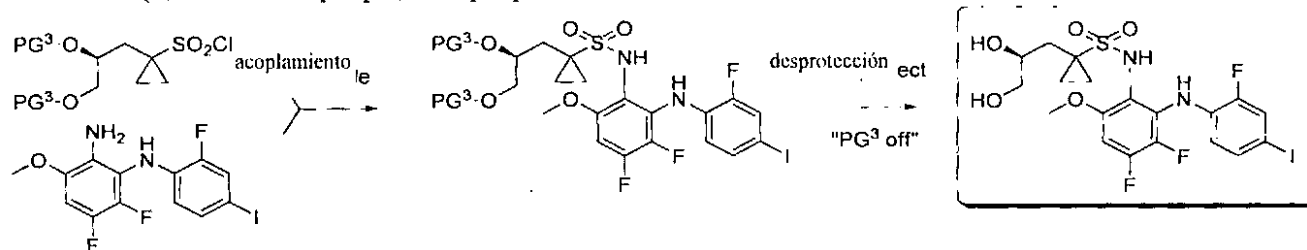
El Esquema 7a a continuación muestra una ruta sintética para la preparación de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida.

El Esquema 7b a continuación muestra una ruta sintética para la preparación de (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida.



Esquema 7a: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)

-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida



Esquema 7b: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)

-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida

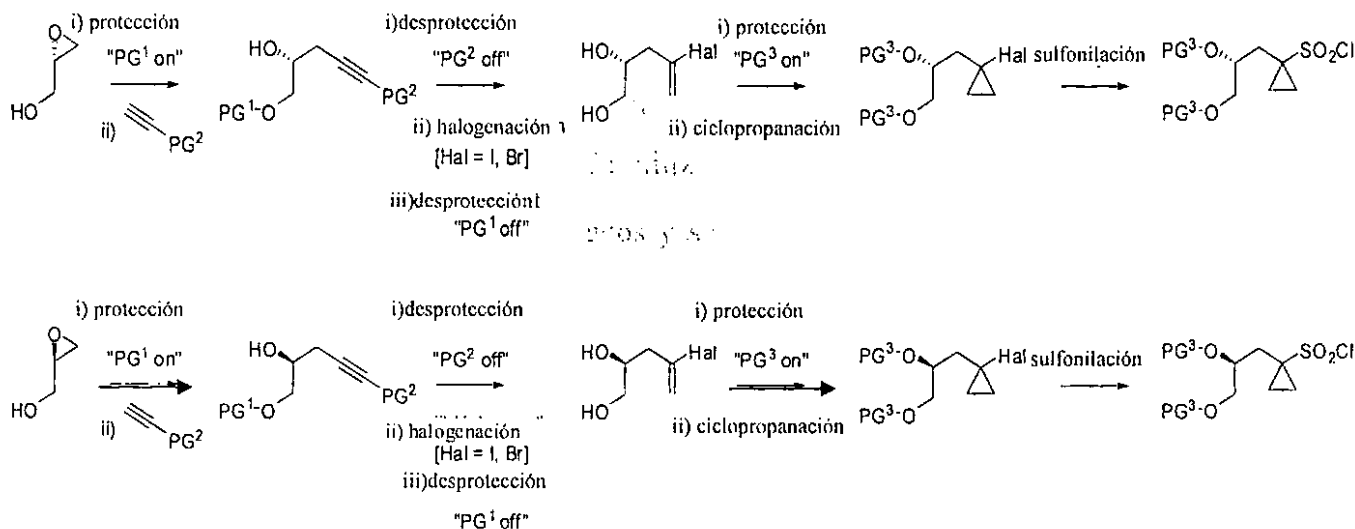
El acoplamiento de cloruro de 1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonilo con diol protegido con 5,6-difluoro-N¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina provee el producto con diol protegido. En algunas instancias el acoplamiento puede realizarse a temperaturas elevadas. La desprotección final da (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida o la mezcla

racémica, dependiendo del material de partida utilizado. Las condiciones para la desprotección dependerán de los grupos protectores utilizados y serán conocidas por los especialistas en la materia de química orgánica.

Los métodos para la preparación del cloruro de 1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonilo con diol protegido incluyen:

Ruta i Por medio de acoplamiento glicidol-acetileno / halogenación / ciclopropanación

/sulfonilación:

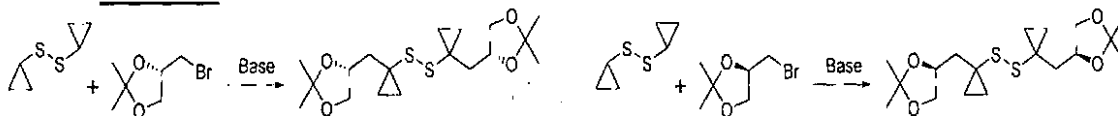


El material de partida, glicidol está disponible comercialmente como el enantiómero (R), el enantiómero (S) o la mezcla (R/S)-(+/-)-. El alcohol puede protegerse, por ejemplo por reacción con cloruro de ^tbutildimetilsililo (TBS-Cl), u otro grupo protector adecuado. De manera alternativa, el glicidol protegido con TBS está disponible comercialmente como el enantiómero (R), el enantiómero (S) o la mezcla racémica (R/S)-(+/-)-. El acoplamiento con un acetileno protegido, ($\equiv$ -PG²) seguido por desprotección y iodación con un reactivo como p.ej. 9-yodo-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-I-BBN), provee 4-yodopent-4-en-1,2-diol, cuyo diol luego se protege. Un grupo ciclopropilo se introduce en el alqueno de 4-yodopent-4-en-1,2-diol con diol protegido, para formar el derivado protegido 3-(1-yodociclopropil)propan-1,2-diol, que luego se sulfonila. Nótese que a pesar de que no hay inversión de estereoquímica, partir de (R)-(+)-glicidol resultará en la formación de (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida; partir de (S)-(-)-glicidol resultará en la formación de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida.

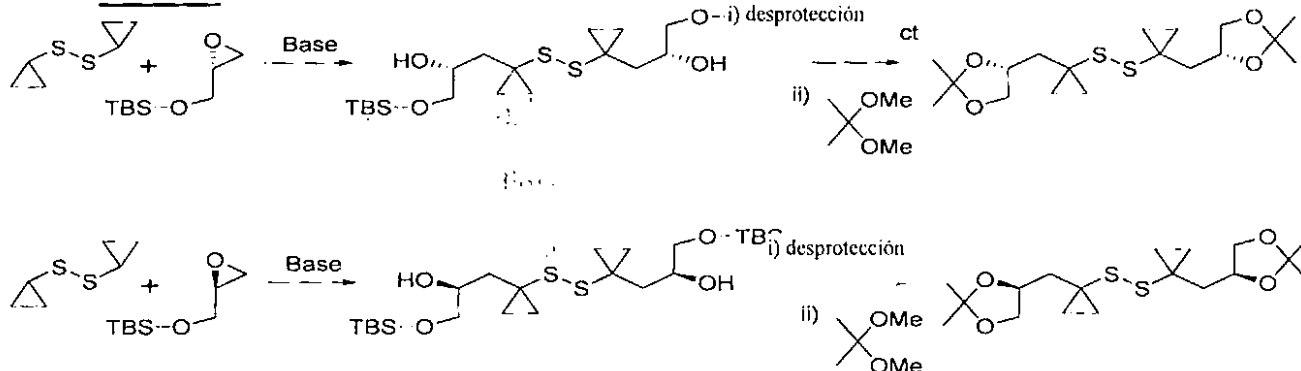
49

Ruta ii) Por medio de intermediario 3,3'-(1,1'-disulfandiilbis(ciclopropan-1,1-diil))dipropan-1,2-diol (donde PG³ = 2,2-dimetil-1,3-dioxolano):

Ruta ii-a



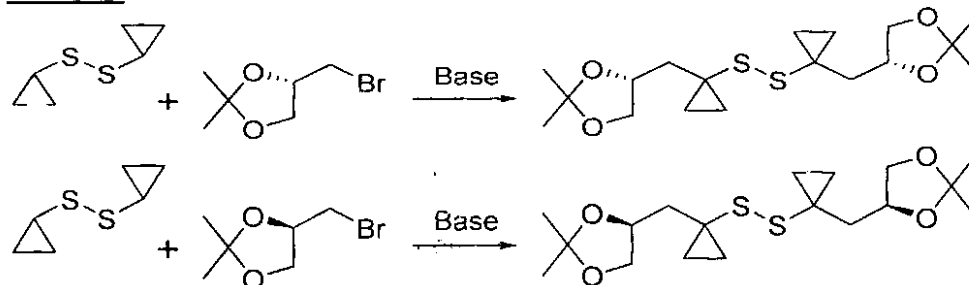
Ruta ii-b



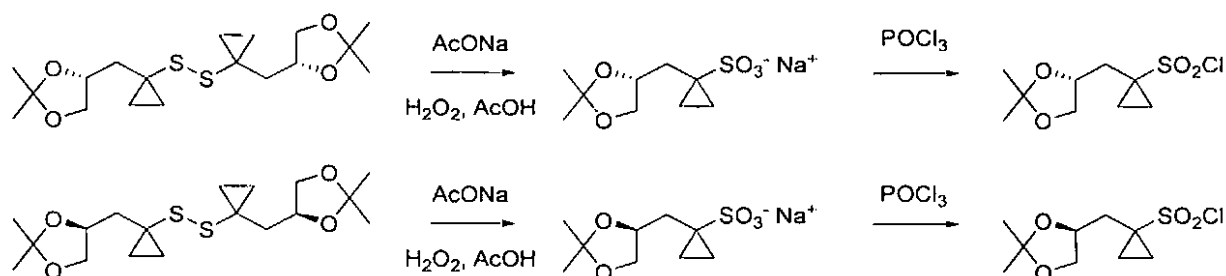
El intermediario 1,2-bis(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano puede prepararse directamente haciendo reaccionar 1,2-diciclopropildisulfano con 4-(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (ruta ii-a), o por acoplamiento de 1,2-diciclopropildisulfano con *tert*-butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano, seguido por la eliminación del grupo protector TBS y la protección del diol resultante (ruta ii-b).

El 1,2-bis(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano puede convertirse directamente al cloruro de sulfonilo (ruta ii-c), o por medio de la sal sulfonato, que luego se convierte al cloruro (ruta ii-d). De manera alternativa, el disulfano puede reducirse al sulfuro, que luego se oxida al sulfonato y se convierte al cloruro de sulfonilo (ruta ii-e):

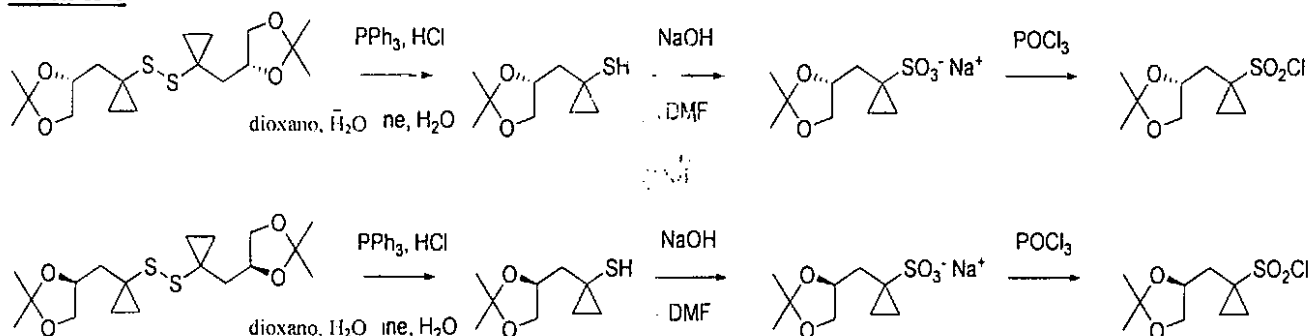
Ruta ii-c



Ruta ii-d



Ruta ii-e



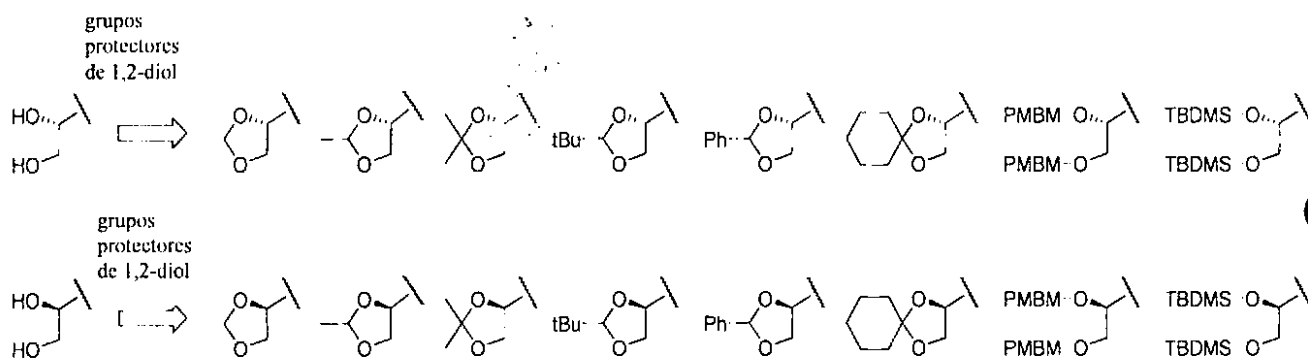
GRUPOS PROTECTORES

En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales alcohol y/o amina. Los grupos protectores se utilizan para bloquear algunos o todos los grupos funcionales alcohol y/o amina para evitar que participen en reacciones químicas hasta que el grupo protector se elimina. En algunas formas de realización, donde se necesita más que un grupo protector, cada grupo protector puede ser eliminado por distintos medios. En otras formas de realización, donde se necesita más que un grupo protector, varios grupos protectores pueden eliminarse por los mismos medios. En algunas formas de realización, donde se necesita más que un grupo protector, un único grupo protector puede utilizarse para proteger varias funcionalidades (por ejemplo un grupo cíclico). Los grupos protectores pueden eliminarse por tratamiento con ácido, base, un nucleófilo, hidrogenólisis o por exposición a luz UV o una combinación de los mismos. Por ejemplo, los grupos como por ejemplo tritilo, dimetoxitritilo, acetal y *t*-butildimetilsililo son lábiles con ácido; los grupos como por ejemplo metilo, etilo y acetilo son lábiles con base y los grupos como por ejemplo *t*-butilcarbamato y bencilo se eliminaron por hidrólisis. Otra forma de desproteger un grupo es una resina a la cual se une un compuesto o intermediario. Mientras el residuo está unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez separado de la resina el grupo funcional está disponible para reaccionar. Otros grupos protectores y descripciones de técnicas aplicables para agregar y eliminar grupos protectores se describen en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por Greene & Wuts, 3ra edición, 1999, John Wiley y

Sons, Inc., Nueva York, NY, incorporado en la presente a modo de referencia.

En algunas formas de realización, se requieren intermediarios que comprenden un alcohol protegido. Los grupos protectores de alcohol son conocidos por los especialistas en la materia de química orgánica, y se describen en la bibliografía (véase p.ej. "Protecting Groups in Organic Synthesis" por Greene & Wuts, 3ra edición, 1999, John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, NY; Capítulo 2 "Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2-and 1,3-Diols"). Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, metiléteres sustituidos, como p.ej. metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, *t*-butoximetilo, tetrahidropiraniilo, metoxiciclohexilo, metoxitetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo; etiléteres sustituidos, como p.ej. etoxietilo, *t*-butilo, alilo, propargilo; benciléteres sustituidos como p.ej. *p*-metoxibencilo, picolilo, difenilmetilo, trifenilmetilo; sililéteres, como p.ej. trimetilsililo, triisopropilsililo, *t*-butildimetilsililo, triobencilsililo, trifenilsililo; ésteres, carbonatos, sulfonatos y similares.

En algunas formas de realización, se requieren intermediarios que comprenden 1,2-dioles protegidos. Los grupos protectores de 1,2-diol son conocidos por los especialistas en la materia de química orgánica. Los ejemplos de grupos protectores de 1,2-diol incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, 1,3-dioxolano, 2-metil-1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, 2-*t*-butil-1,3-dioxolano, 2-fenil-1,3-dioxolano, 1,4-dioxaspiro[4,5]decano, éter di-*para*-metoxibenciloximetílico, di-*t*-butildimetilsililéter, y similares:

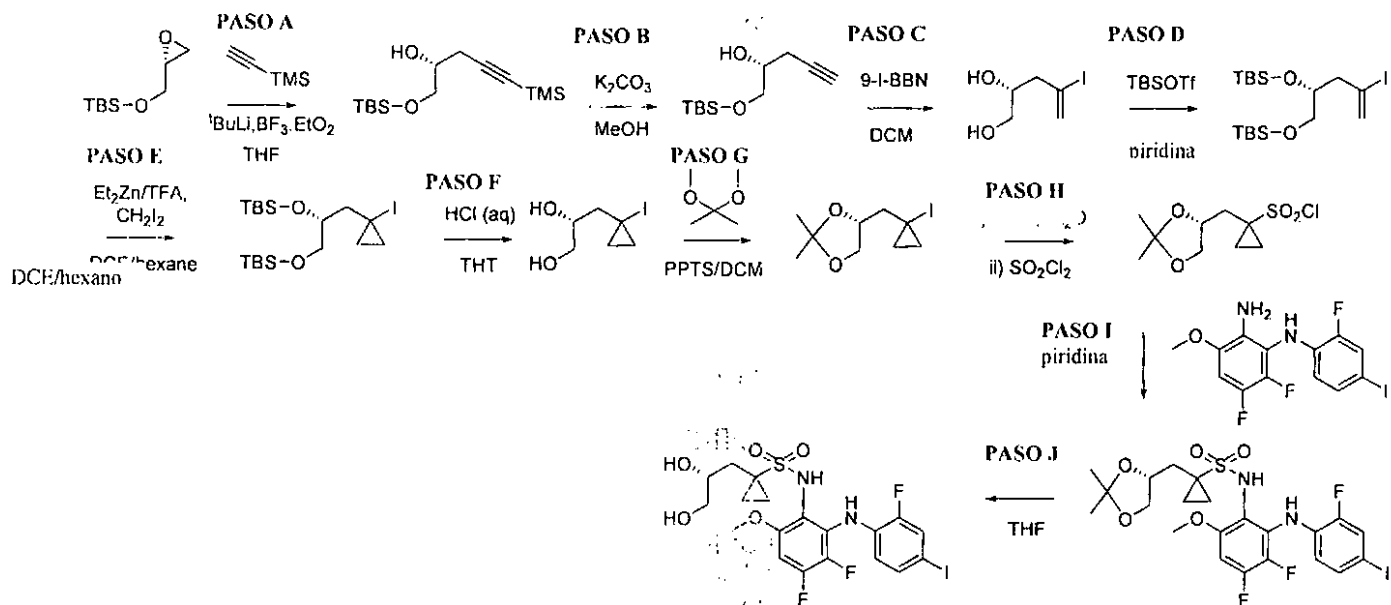


EJEMPLOS

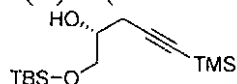
Los ejemplos y preparaciones provistas a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar dichos compuestos. Se comprende que el alcance de la presente invención no está limitado de ninguna

manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

EJEMPLO 1: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

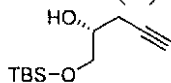


Paso A: (R)-1-(tert-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol



Se agregó *tert*-BuLi (12,4 ml, 1,7M, 21,1 mmol) a una solución de TMS-acetileno (2,12 g, 21,7 mmol) en THF (40 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregaron (R)-tert-butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (2 g, 10,6 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ (3g, 21,1 mmol) y se agitó a -78°C durante 4,5 horas. La reacción luego se detuvo mediante la adición de solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar el material deseado con rendimiento cuantitativo. El material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso B: (R)-1-(tert-butildimetilsililoxi)pent-4-in-2-ol

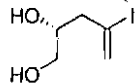


Se agregó carbonato de potasio (2,14 g, 15,5 mmol) a una solución de (R)-1-(tert-butildimetilsililoxi)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol (3 g, 10,6 mmol) en metanol (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se agregó solución acuosa de cloruro de amonio (100 mL) al aceite resultante. La

mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (biotage) usando un gradiente de EtOAc en hexano para dar (R)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)pent-4-en-2-ol (1,81 g, 8,44 mmol, 80%).

¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 3,78-3,86 (m, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 2,52 (d, 1H), 2,36-2,44 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

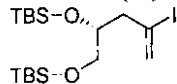
Paso C: (R)-4-yodopent-4-en-1,2-diol



Se agregó 9-yodo-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-I-BBN) por goteco a una solución de (R)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)pent-4-en-2-ol (476 mg, 2,22 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0°C y la reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. Luego se agregó ácido acético glacial (0,26 mL) y la mezcla se agitó durante otra hora a 0°C. La reacción se detuvo mediante la adición de una mezcla acuosa de Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (40 mL, 1:1) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar (R)-4-yodopent-4-en-1,2-diol.

¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 6,11 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 2,62 (d, 2H), 2,19 (bs, OH), 1,64 (bs, OH).

Paso D: (R)-5-(2-yodoalil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano

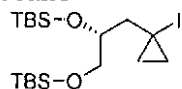


Una solución de (R)-4-yodopent-4-en-1,2-diol (224 mg, 1 mmol) en THF (6 mL) se enfrió a 0°C, y se agregaron piridina (293 mg, 3,7 mmol) y trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (TBSOTf) por goteco. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante otros 20 minutos y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo en hexano, para dar (R)-5-(2-yodoalil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (254 mg, 56%).

¹H RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 6,13 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10, 4 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 1H), 2,52 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 2,35 (d, *J* = 4 Hz, OH), 0,89 (s,

18H), 0,04 (s, 12H).

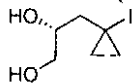
Paso E: (R)-5-((1-yodociclopropil)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano



Se agregó ácido trifluoroacético (TFA; 281 mg, 2,47 mmol) a una solución de dietilzinc (ZnEt_2 , 2,5 mL, 2,5M en hexano) en DCE (1 mL) a 0°C y se agitó durante 35 minutos. Luego se agregó diiodometano (CH_2I_2 , 66 mg, 2,5 mmol) a 0°C , y la mezcla se agitó durante otros 20 min. Una solución de (R)-5-(2-yodoalil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (paso D; 188 mg, 0,41 mmol) en DCE (2ml) se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se detuvo mediante la adición de una mezcla de metanol (5 mL) y salmuera (0,5 mL). Luego de agitar durante otra hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El material crudo se extrajo con NH_4Cl ac./ CHCl_3 y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se trituró en hexano y la solución se filtró y se evaporó para dar (R)-5-((1-yodociclopropil)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (148 mg, 77%).

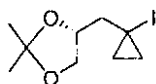
^1H RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 3,91-3,95 (m, 1H), 3,60 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1H), 3,47 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H), 1,95 (dd, $J = 10, 4$ Hz, 1H), 1,28 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H), 0,99-1,07 (m, 2H), 0,75-0,90 (m, 2H), 0,89 (s, 18H), 0,12 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 6H).

Paso F: (R)-3-(1-yodociclopropil)propan-1,2-diol



Se agregó solución acuosa de HCl (0,3 mL, 1N) a una solución de (R)-5-((1-yodociclopropil)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (paso E, 281 mg, 0,598 mmol) en THF (2 mL) a 0°C . La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de solución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar (R)-3-(1-yodociclopropil)propan-1,2-diol (0,598 mmol), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

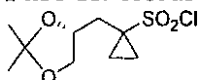
Paso G: (R)-4-((1-yodociclopropil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



Se agregaron 2,2-dimetoxipropano (140 mg, 1,337 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (PPTS, 6 mg) a una solución de (R)-3-(1-yodociclopropil)propan-1,2-diol crudo (paso F, 0,598 mmol) disuelto en diclorometano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo/hexano (1:10) como eluyente para dar (R)-4-((1-yodociclopropil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (84 mg, 50%).

^1H RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 4,31-4,37 (m, 1H), 4,16 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,04-1,11 (m, 2H), 0,90-0,94 (m, 1H), 0,73-0,77 (m, 1H).

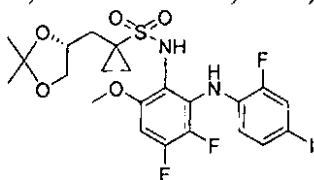
Paso H: cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo



Se agregó *tert*-butil-litio (0,2 mL, 0,34 mmol, 1,7M) a una solución de (R)-4-((1-yodociclopropil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (paso G, 45 mg, 0,16 mmol) en éter (1 mL) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de cloruro de tionilo (26 μL) en éter (0,5 mL). La solución anaranjada resultante se calentó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, se filtró y se secó bajo presión reducida para dar cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo (23,7 mg, 57%).

$m/z = 255$ $[\text{M}+1]^+$.

Paso I: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida

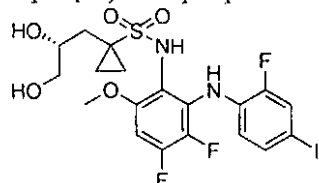


Una solución de 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina (22 mg, 0,065 mmol) en piridina seca (0,8 mL) se agregó a (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida (paso h) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente

luego se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró para dar (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida cruda, utilizada sin purificación adicional en el siguiente paso.

$$m/z = 611 \text{ [M-1]}^+$$

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



Se disolvió (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida cruda en una mezcla de THF (1 mL) y HCl (1,2N, 0,15 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida (1,4 mg, cruda).

El compuesto se analizó por HPLC en fase normal utilizando una columna CHIRALPAK AD-II (20 x 250 mm) a temperatura ambiente, utilizando una fase móvil que consistía en hexano y 2-propanol (80:20) a 12 mL/min. La detección se llevó a cabo a 254 nm. El tiempo de retención se determinó en 22 min correspondiente al tiempo de retención de (+)N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida.

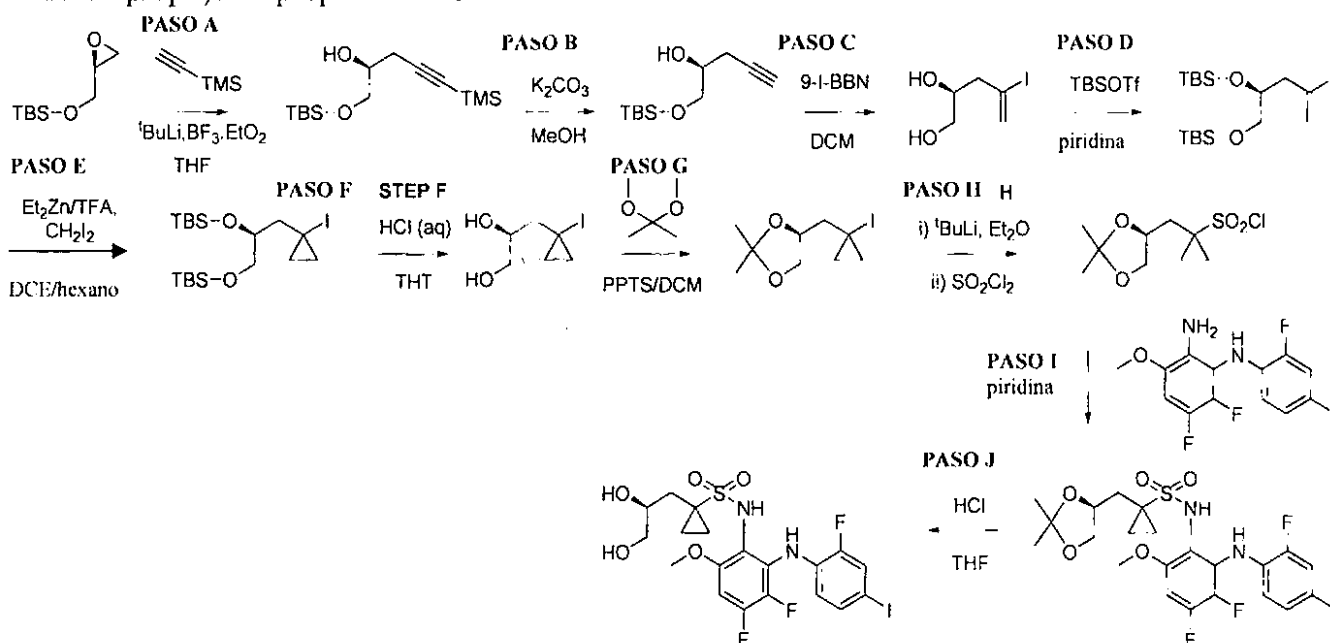
La Figura 1(a) es el trazado de HPLC del material crudo, inyectado conjuntamente con una muestra auténtica del enantiómero (-) (obtenido por separación quiral de la mezcla racémica de ambos isómeros).

La Figura 1(b) es el trazado de HPLC del material crudo

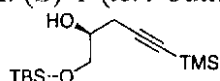
La Figura 1(c) es el trazado de HPLC del material crudo, inyectado conjuntamente con una muestra auténtica del enantiómero (+) (obtenido por separación quiral de la mezcla racémica

de ambos isómeros).

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

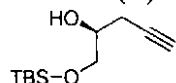


Paso A: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol



Se agregó *tert*-Butil-litio (2eq) a una solución de TMS-acetileno (2eq) en THF a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min. Se agregaron (S)-*tert*-butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (1eq) y $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ (2eq) y se agitó a -78°C durante 4,5 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol.

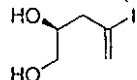
Paso B: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)pent-4-in-2-ol



Se agregó carbonato de potasio (1,5eq) a una solución de (R)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol (1eq) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se agregó solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se concentró bajo presión reducida y se

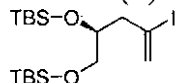
purificó mediante cromatografía flash (biotage) usando un gradiente de EtOAc en hexano.

Paso C: (S)-4-yodopent-4-en-1,2-diol



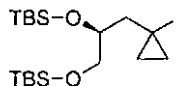
Se agregó 9-yodo-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-I-BBN) por goteo a una solución de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililo) pent-4-en-2-ol en diclorometano a 0°C y la reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. Se agregó ácido acético glacial y la mezcla se agitó durante otra hora a 0°C. La reacción se detuvo mediante la adición de una mezcla acuosa de Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (40 ml, 1:1), se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar (S)-4-yodopent-4-en-1,2-diol.

Paso D: (S)-5-(2-yodoalil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano



Una solución de (S)-4-yodopent-4-en-1,2-diol (1 eq) en THF se enfrió a 0°C, y se agregaron piridina (3,7 eq) y trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (TBSOTf) por goteo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante otros 20 minutos y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró bajo presión reducida, y se purificó mediante cromatografía flash usando un gradiente de acetato de etilo en hexano, para dar (S)-5-(2-yodoalil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano.

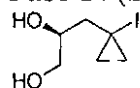
Paso E: (S)-5-((1-yodociclopropil)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano



Se agregó ácido trifluoroacético (8eq) a una solución de dietilzinc (16 eq) en DCE a 0°C y se agitó durante 35 minutos. Se agregó diiodometano (8 eq) a 0°C, y la mezcla se agitó durante otros 20 min. Una solución de (S)-5-(2-yodoalil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano (1 eq) en DCE se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de una mezcla de metanol y salmuera. Luego de agitar durante otra hora, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El material crudo se extrajo con NH₄Cl acuoso/CHCl₃ y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se

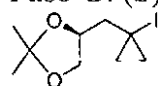
concentró bajo presión reducida. El material crudo se trituró en hexano y la solución se filtró y se evaporó para dar (S)-5-((1-yodociclopropil)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano.

Paso F: (S)-3-(1-yodociclopropil)propan-1,2-diol



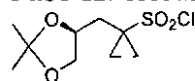
Se agregó solución acuosa de HCl a una solución de (S)-5-((1-yodociclopropil)metil)-2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxa-3,8-disiladecano en THF a 0°C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar (S)-3-(1-yodociclopropil)propan-1,2-diol (0,598 mmol).

Paso G: (S)-4-((1-yodociclopropil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



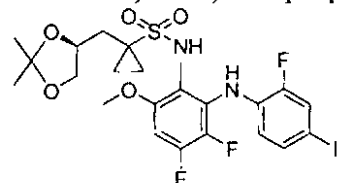
Se agregó 2,2-dimetoxipropano y p-toluensulfonato de piridinio a una solución de (S)-3-(1-yodociclopropil)propan-1,2-diol disuelto en diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo/hexano (1:10) como eluyente.

Paso H: cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo



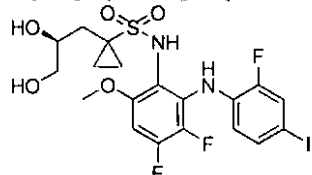
Se agregó *tert*-Butil-litio (2eq) a una solución de (S)-4-((1-yodociclopropil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1eq) en éter a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Una solución de cloruro de tionilo en éter se agregó, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Paso I: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida



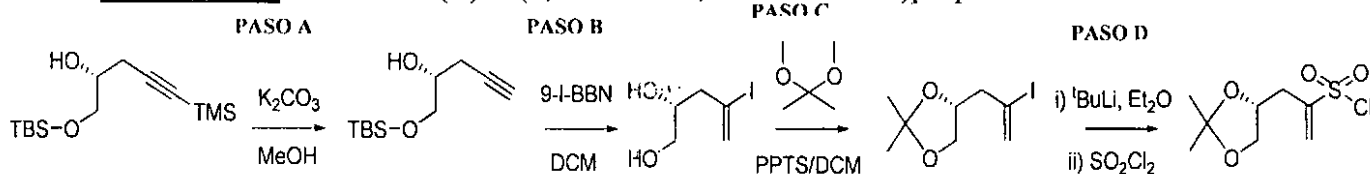
Una solución de 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina en piridina seca se agregó a (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró.

Paso J: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropan-1-sulfonamida

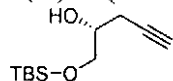


Se disolvió (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonamida en una mezcla de THF y HCl y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (Na₂SO₄), y se concentró.

EJEMPLO 3: cloruro de (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo



Paso A: (R)-1-(*tert*-butildimetilsililo)pent-4-in-2-ol

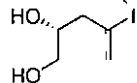


Se agregó carbonato de potasio (2,14 g, 15,5 mmol) a una solución de (R)-1-(*tert*-butildimetilsililo)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol (3,3 g, 10,6 mmol) en metanol (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se agregó solución acuosa de cloruro de amonio (100 mL) a el aceite resultante. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (biotage) usando un gradiente de EtOAc en hexano para dar (R)-1-(*tert*-butildimetilsililo)pent-4-in-2-ol (1,81 g, 8,44 mmol, 80%).

¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 3,78-3,86 (m, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 2,52 (d,

1H), 2,36-2,44 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

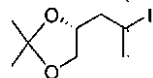
Paso B: (R)-4-yodopent-4-en-1,2-diol



Se agregó 9- Yodo-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-I-BBN) por goteo a una solución de (R)-1-(*tert*-butildimetilsililo)pent-4-en-2-ol (476 mg, 2,22 mmol) en diclorometano (2 mL) a 0°C y la reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. Luego se agregó ácido acético glacial (0,26 mL) y la mezcla se agitó durante otra hora a 0°C. La reacción se detuvo mediante la adición de una mezcla acuosa de Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (40 mL, 1:1) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar (R)-4-yodopent-4-en-1,2-diol.

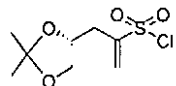
¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 5,11 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 2,62 (d, 2H), 2,19 (bs, OH), 1,64 (bs, OH).

Paso C: (R)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



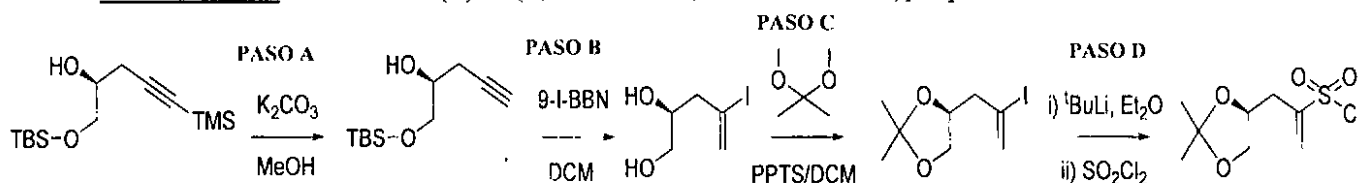
Se agregaron 2,2-dimetoxipropano y p-toluensulfonato de piridinio (PPTS) a una solución de (R)-4-yodopent-4-en-1,2-diol en diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo/hexano (1:10) como eluyente.

Paso D: cloruro de (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo

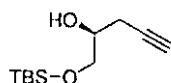


Se agregó *tert*-Butil-litio a una solución de (R)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en éter a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de cloruro de tionilo en éter, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, se filtró y se secó bajo presión reducida.

EJEMPLO 4: cloruro de (S)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo

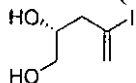


Paso A: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililo)pent-4-en-2-ol



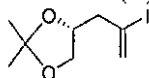
Se agregó carbonato de potasio a una solución de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-5-(trimetilsilil)pent-4-in-2-ol en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, se agregó solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (biotage; gradiente acetato de etilo / hexano).

Paso B: (S)-4-yodopent-4-en-1,2-diol



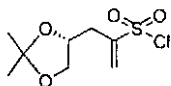
Se agregó 9-yodo-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-I-BBN) por goteo a una solución de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)pent-4-in-2-ol en diclorometano a 0°C y la reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. Se agregó ácido acético glacial y la mezcla se agitó durante otra hora a 0°C . Una mezcla acuosa de $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1) se agregó y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida.

Paso C: (S)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



Se agregaron 2,2-dimetoxipropano y *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) a una solución de (S)-4-yodopent-4-en-1,2-diol en diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo/hexano (1:10) como eluyente.

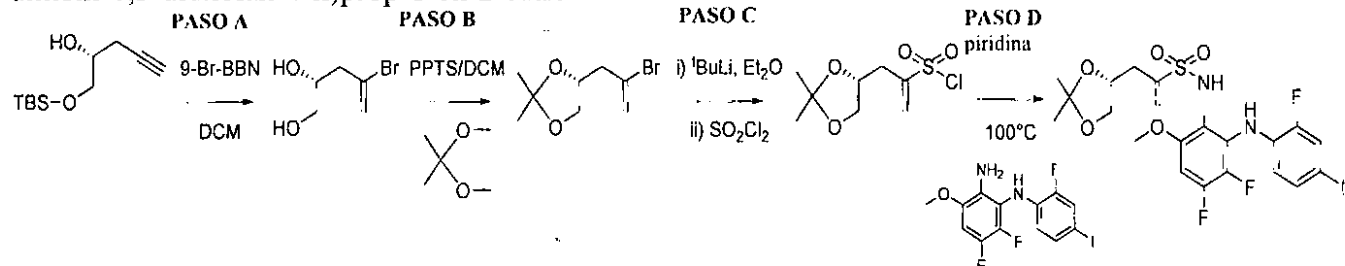
Paso D: cloruro de (S)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo



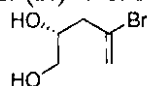
Se agregó *tert*-Butil-litio a una solución de (S)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en éter a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de cloruro de tionilo en éter, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en clorofórmico, se filtró y se secó bajo presión reducida.

EJEMPLO 5: (R)-N-(3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-3-(2,2-

dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonamida



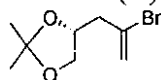
Paso A: (R)-4-bromopent-4-en-1,2-diol



Una solución 9-bromo-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-Br-BBN) en diclorometano (1M, 10,6 mL) se agregó por goteo a una solución de (R)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)pent-4-en-2-ol (755 mg, 3,53 mmol) en diclorometano (4 mL) a 0°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Se agregó ácido acético glacial (0,65 mL, 11,35 mmol) y se continuó la agitación a 0°C durante 1 hora adicional. Se agregó etanolamina (2,5 mL, 41,5 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de una mezcla acuosa de $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40 mL, 1:1), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar (R)-4-bromopent-4-en-1,2-diol.

$$m/z = 182 [M+1]^+$$

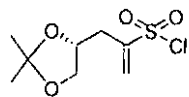
Paso B: (R)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



Se agregaron 2,2-dimetoxipropano (993 mg, 9,5 mmol) y p-toluenesulfonato de piridinio (PPTS, 320 mg, 1,27 mmol) a una solución de (R)-4-bromopent-4-en-1,2-diol (1,15 g, 6,36 mmol) en diclorometano (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo:hexano, 1:10 como eluyente) para dar (R)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,12g, 80%).

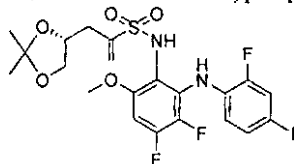
^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,34 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H), 2,52 (dd, $J=14,49$, 6,05 Hz, 1 H), 2,73 (dd, $J=14,67$, 6,60 Hz, 1 H), 3,60 (dd, $J=8,16$, 6,14 Hz, 1 H), 4,06 (dd, $J=8,07$, 6,05 Hz, 1 H), 4,34 (quin, $J=6,28$ Hz, 1 H), 5,78 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H), 6,13 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H).

Paso C: cloruro de (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo



Una solución de *tert*-Butil-litio en hexano (1,7M, 7,65 mL) se agregó por goteo a una solución de (R)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,21, 6,5 mmol) en éter dietílico (12 mL) a -78°C, y la reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó dicloruro de sulfurilo (SO₂Cl₂, 538 µL, 6,5 mmol), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

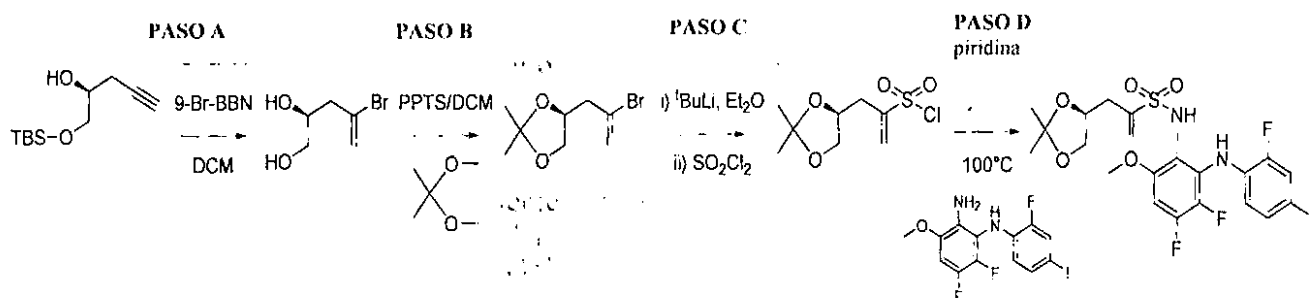
Paso D: (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonamida



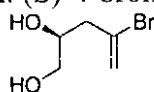
Se disolvió cloruro de (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo del PASO C en piridina (12 mL) y se agregó 5,6-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina (2,56 g, 6,5 mmol). La solución se agitó a 100°C durante 2 horas y luego se particionó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre sílice (acetato de etilo al 30%/hexanos como eluyente) para dar (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonamida (651mg, 17%).

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,32 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H), 2,57 - 2,64 (m, 1 H), 2,64 - 2,72 (m, 1 H), 3,59 (dd, *J*=8,25, 6,60 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,00 - 4,13 (m, 1 H), 4,27 - 4,36 (m, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,41 (td, *J*=8,62, 5,14 Hz, 1 H), 6,47 (dd, *J*=11,19, 6,60 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,35 (dd, *J*=10,45, 1,83 Hz, 1 H).

EJEMPLO 6: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonamida

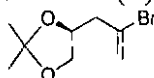


Paso A: (S)-4-bromopent-4-en-1,2-diol



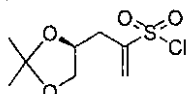
Una solución 9-bromo-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-Br-BBN) en diclorometano se agregó por goteo a una solución de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)pent-4-en-2-ol en diclorometano a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Se agregó ácido acético glacial y se continuó la agitación a 0°C durante 1 hora adicional. Se agregó etanolamina y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de una mezcla acuosa de Na₂CO₃/Na₂S₂O₃ (1:1), se extrajo con acetato de etilo (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida para dar (S)-4-bromopent-4-en-1,2-diol.

Paso B: (S)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



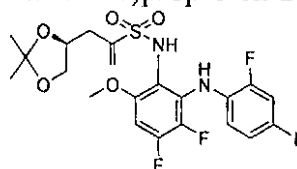
Se agregaron 2,2-dimetoxipropano (7,5eq) y p-toluenesulfonato de piridinio (1eq) a una solución de (R)-4-bromopent-4-en-1,2-diol (5eq) en diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (10% acetato de etilo/hexano, como eluyente).

Paso C: cloruro de (S)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo



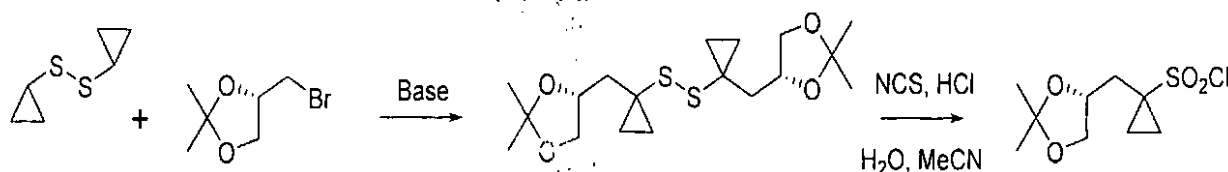
Una solución de *tert*-Butil-litio en hexano (1,7M, 2cq) se agregó por goteo a una solución de (S)-4-(2-yodoalil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1eq) en éter dietílico a -78°C, y la reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se agregó dicloruro de sulfurilo (1eq), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron bajo presión reducida.

Paso D: (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonamida

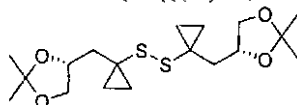


Se disolvió cloruro de (S)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo (1eq) en piridina y se agregó 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina (1eq). La solución se agitó a 100°C durante 2 horas y luego se particionó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre sílice (acetato de etilo al 30%/hexanos como eluyente).

EJEMPLO 7: cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo

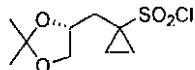


Paso A: 1,2-Bis(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano



Se agregó *n*-Butil-litio (1,7 M en hexano, 1,2 eq) por goteo durante 1 hora a una solución de 1,2-diciclopropildisulfano (1 eq) en THF (1,5 mL/mmol), a -20 °C. Luego se agregó (S)-4-(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,1 eq) a -78 °C y se continuó la agitación a -78 °C durante otras 4 horas. Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo en hexano como eluyente).

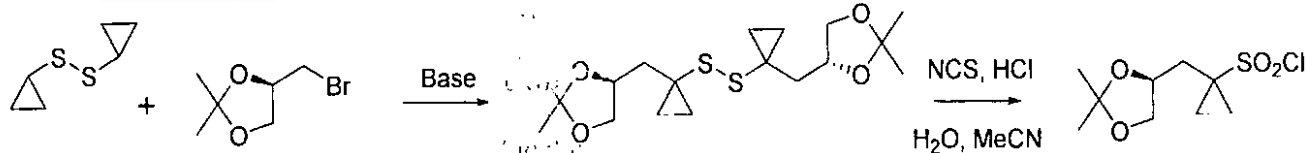
Paso B: cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo



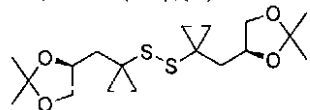
Se agregó N-Cloro succinimida (NCS, 1 eq) a una mezcla de HCl 2 M (0,6 mL/mmol) y acetonitrilo (3,4 mL/mmol) y se enfrió a 10 °C. Una solución de 1,2-bis(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano (2,5 eq) en acetonitrilo (0,25 mL/mmol) se agregó por

goteo a la mezcla, que se agitó por debajo de 20 °C durante 20 minutos. Se agregó di-*iso*-propiléter (15 ml/mmol) y la fase orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo en hexano como eluyente). Véase Nishiguchi *et al*, *Synthesis*, **2006**, *24*, 4131-4134 por detalles adicionales.

EJEMPLO 8: 1,2-Bis(1-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano

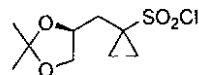


Paso A: 1,2-Bis(1-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano



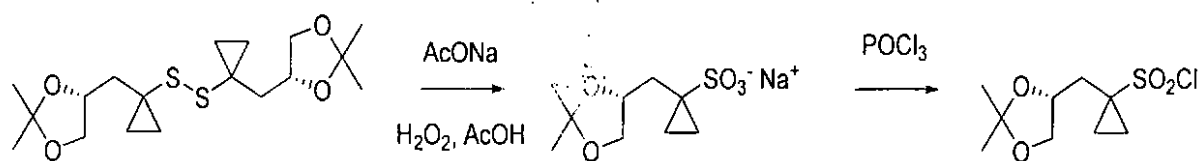
Se agregó *n*-Butil-litio (1,7 M en hexano, 1,2 eq) por goteo durante 1 hora a una solución de 1,2-diciclopropildisulfano (1 eq) en THF (1,5 mL/mmol), a -20 °C. Luego se agregó (R)-4-(Bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,1eq) a -78 °C y se continuó la agitación a -78 °C durante otras 4 horas. Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo en hexano como eluyente).

Paso B: cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo

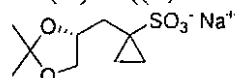


Se agregó N-Cloro succinimida (NCS, 1 eq) a una mezcla de HCl 2 M (0,6 ml /mmol) y acetonitrilo (3,4 mL/mmol) y se enfrió a 10 °C. Una solución de 1,2-bis(1-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil) disulfano (2,5 eq) en acetonitrilo (0,25 ml/mmol) se agregó por goteo a la mezcla, que se agitó por debajo de 20 °C durante 20 minutos. Se agregó di-*iso*-propiléter (15 ml/mmol) y la fase orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo en hexano como eluyente). Véase Nishiguchi *et al*, *Synthesis*, **2006**, *24*, 4131-4134 por detalles adicionales.

EJEMPLO 9: cloruro de (R)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo

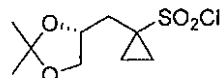


PASO A: (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio



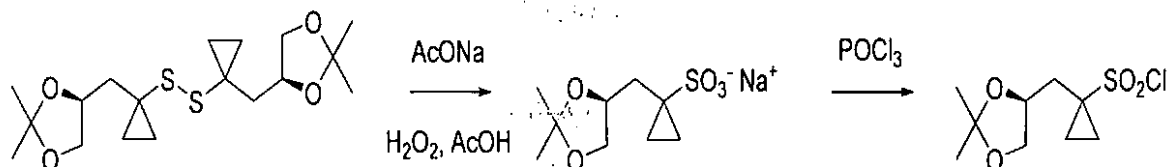
Se agregó peróxido de hidrógeno 30% (9 eq) a una solución de 1,2-bis(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano (1 eq) y acetato de sodio (2 eq) en ácido acético (5 mL/mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió, se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó por recristalización. Véase Fernandez-Bolanos, *et al*, *Carbohydrate Research*, **1988**, 173(1), 33-40, por detalles adicionales.

PASO B: cloruro de (R)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo

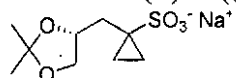


Una solución de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio (1 eq) y tricloruro de fosforilo (POCl_3 , 0,7 mL/mmol) se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre hielo, se agitó durante 30 minutos y se extrajo con cloroformo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida.

EJEMPLO 10: cloruro de (S)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo

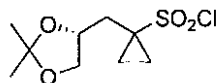


PASO A: (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio



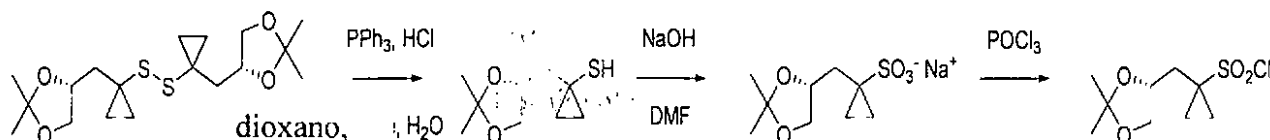
Se agregó peróxido de hidrógeno 30% (9 eq) a una solución de 1,2-bis(1-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano (1 eq) y acetato de sodio (2 eq) en ácido acético (5 mL/mmol). La solución se calentó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió, se concentró bajo presión reducida y el material crudo se purificó por recristalización. Véase Fernandez-Bolanos, *et al*, *Carbohydrate Research*, **1988**, 173(1), 33-40, por detalles adicionales.

PASO B: cloruro de (S)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo

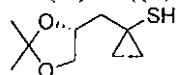


Una solución de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio (1 eq) y tricloruro de fosforilo (POCl_3 , 0,7 mL/mmol) se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre hielo, se agitó durante 30 minutos y se extrajo con cloroformo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida.

EJEMPLO 11: cloruro de (R)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo

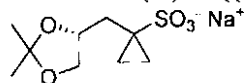


PASO A: (R)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropanotiol



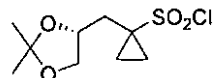
Una solución de 1,2-bis(1-(((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano (1 eq) y trifenilfosfina en una mezcla de dioxano y agua (4/1) que contenía dos gotas de ácido clorhídrico concentrado se agitó a 40 °C durante 20 min y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo en hexano como eluyente). Véase Overman *et al*, *Synthesis*, 1974, 59-60 por detalles adicionales.

PASO B: (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio



Se agregó hidróxido de sodio (4 eq) a una solución de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropanotiol (1 eq) en DMF (0,5mL/mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se hidrolizó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se concentró bajo presión reducida y el material crudo se recristalizó.

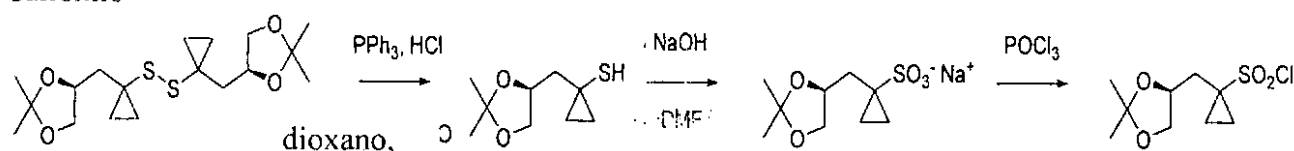
PASO C: cloruro de (R)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo



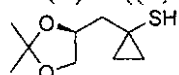
Una solución de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio (1 eq) y tricloruro de fosforilo (POCl_3 , 0,7 mL/mmol) se calentó a 80 °C durante 1 hora. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre hielo, se agitó durante 30 minutos y se extrajo con cloroformo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida.

EJEMPLO 12: cloruro de (S)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo

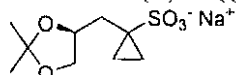


PASO A: (S)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropanotiol



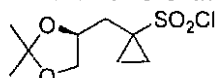
Una solución de 1,2-bis(1-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropil)disulfano (1 eq) y trifenilfosfina en una mezcla de dioxano y agua (4/1) que contenía dos gotas de ácido clorhídrico concentrado se agitó a 40 °C durante 20 min y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo en hexano como eluyente). Véase Overman *et al*, *Synthesis*, 1974, 59-60 por detalles adicionales.

PASO B: (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio



Se agregó hidróxido de sodio (4 eq) a una solución de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropanotiol (1 eq) en DMF (0,5 mL/mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se hidrolizó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se concentró bajo presión reducida y el material crudo se recrystalizó.

PASO C: cloruro de (S)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo



Una solución de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio (1 eq) y tricloruro de fosforilo (POCl_3 , 0,7 mL/mmol) se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se volcó sobre hielo, se agitó durante 30 minutos y se extrajo con cloroformo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida.

EJEMPLO 13

La Figura 2 muestra el espectro ^1H RMN de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio en CD_3OD .

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,39 (ddd, $J=9,85, 6,71, 5,27$ Hz, 1 H), 0,57 - 0,76 (m, 2 H), 0,76 - 0,89 (m, 1 H), 1,31 (s, 3 H), 1,51 (dd, $J=13,30, 2,76$ Hz, 1 H), 1,57 (s, 3 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 2,89 (dd, $J=13,80, 8,03$ Hz, 1 H), 3,07 (dd, $J=13,80, 4,27$ Hz, 1 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H).

EJEMPLO 14

La Figura 3 muestra el espectro ^{13}C RMN de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio en CD_3OD .

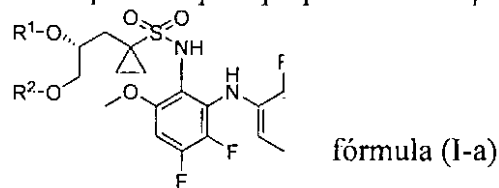
^{13}C RMN (METANOL- d_4) δ ppm 10,30, 15,17, 21,75, 30,13, 38,88, 54,79, 58,37, 67,15, 101,78.

Figura 2
Espectro de RMN de ^1H de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio en CD_3OD .

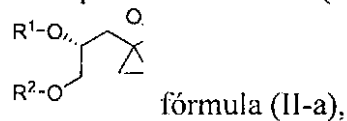
42

REIVINDICACIONES

1.-Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-a):



que comprende poner en contacto 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina con un compuesto de fórmula (II-a):



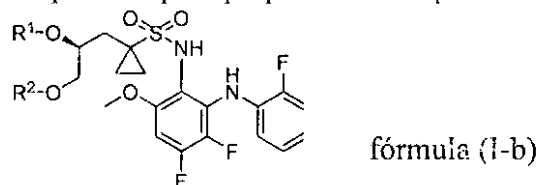
donde

R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

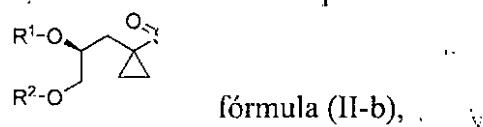
R² es H o un grupo protector de alcohol; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

2.-Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-b):



que comprende poner en contacto 5,6-difluoro-*N*¹-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metoxibencen-1,2-diamina con un compuesto de fórmula (II-b):



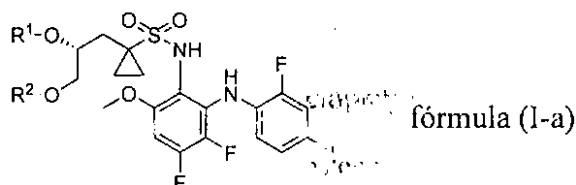
donde

R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

R² es H o un grupo protector de alcohol; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

3.-Un proceso para preparar (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que comprende, poner en contacto un compuesto de fórmula (I-a) con un ácido, una base o un nucleófilo; o exponer el compuesto de fórmula (I-a) a luz UV:



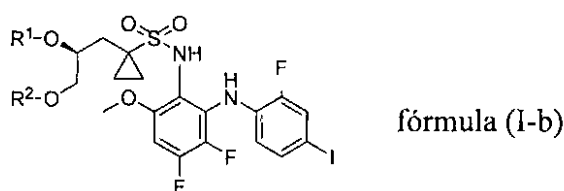
donde

R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

R² es H o un grupo protector de alcohol; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

4.-Un proceso para preparar (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida, que comprende, poner en contacto un compuesto de fórmula (I-b) con un ácido, una base o un nucleófilo; o exponer el compuesto de fórmula (I-b) a luz UV:



donde

R¹ es H o un grupo protector de alcohol;

R² es H o un grupo protector de alcohol; o

R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

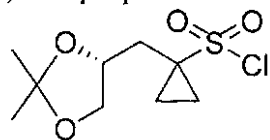
5.-Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 0-0, en donde R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un grupo protector cíclico de 1,2-diol.

6.-El proceso de la reivindicación 0, en donde el grupo protector cíclico de 1,2-diol es

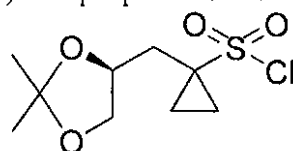
un grupo protector cíclico de 1,2-diol de 5 miembros.

7.-El proceso de la reivindicación 0, en donde el grupo protector cíclico de 1,2-diol es 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo.

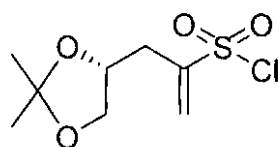
8.-El compuesto que es cloruro de (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo:



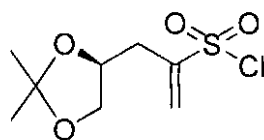
9.-El compuesto que es cloruro de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonilo:



10.-El compuesto que es cloruro de (R)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo:



11.-El compuesto que es cloruro de (S)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)prop-1-en-2-sulfonilo:



PREPARACIÓN DE (R) Y (S)-N-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)-6-METOXIFENIL)-1-(2,3-DIHIIDROXIPROPIL)CICLOPROPAN-1-SULFONAMIDA Y DERIVADOS PROTEGIDOS DE LOS MISMOS

RESUMEN

La presente invención se relaciona con la preparación de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi**propil**)ciclopropan-1-sulfonamida y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxi**propil**)ciclopropan-1-sulfonamida.

FIGURA 1

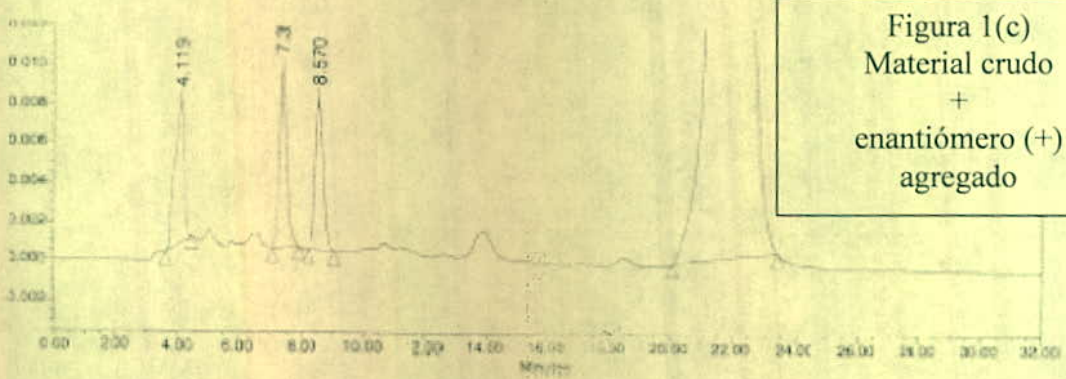
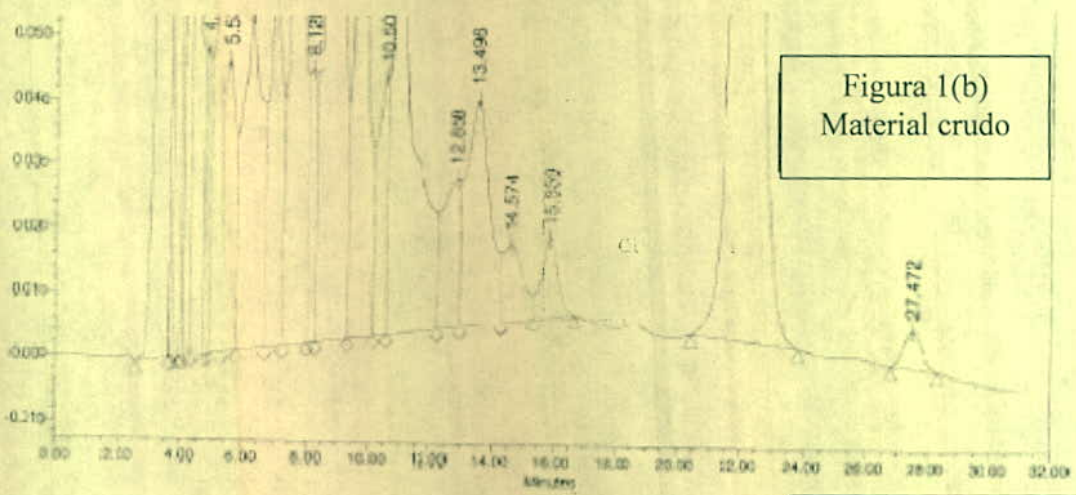
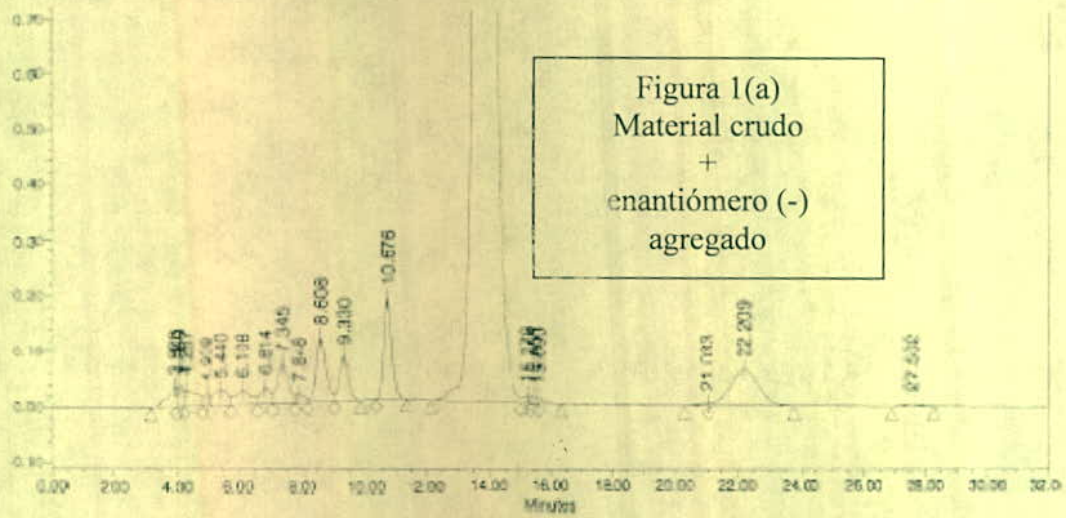


FIGURA 2

Espectro ^1H RMN de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio en CD_3OD

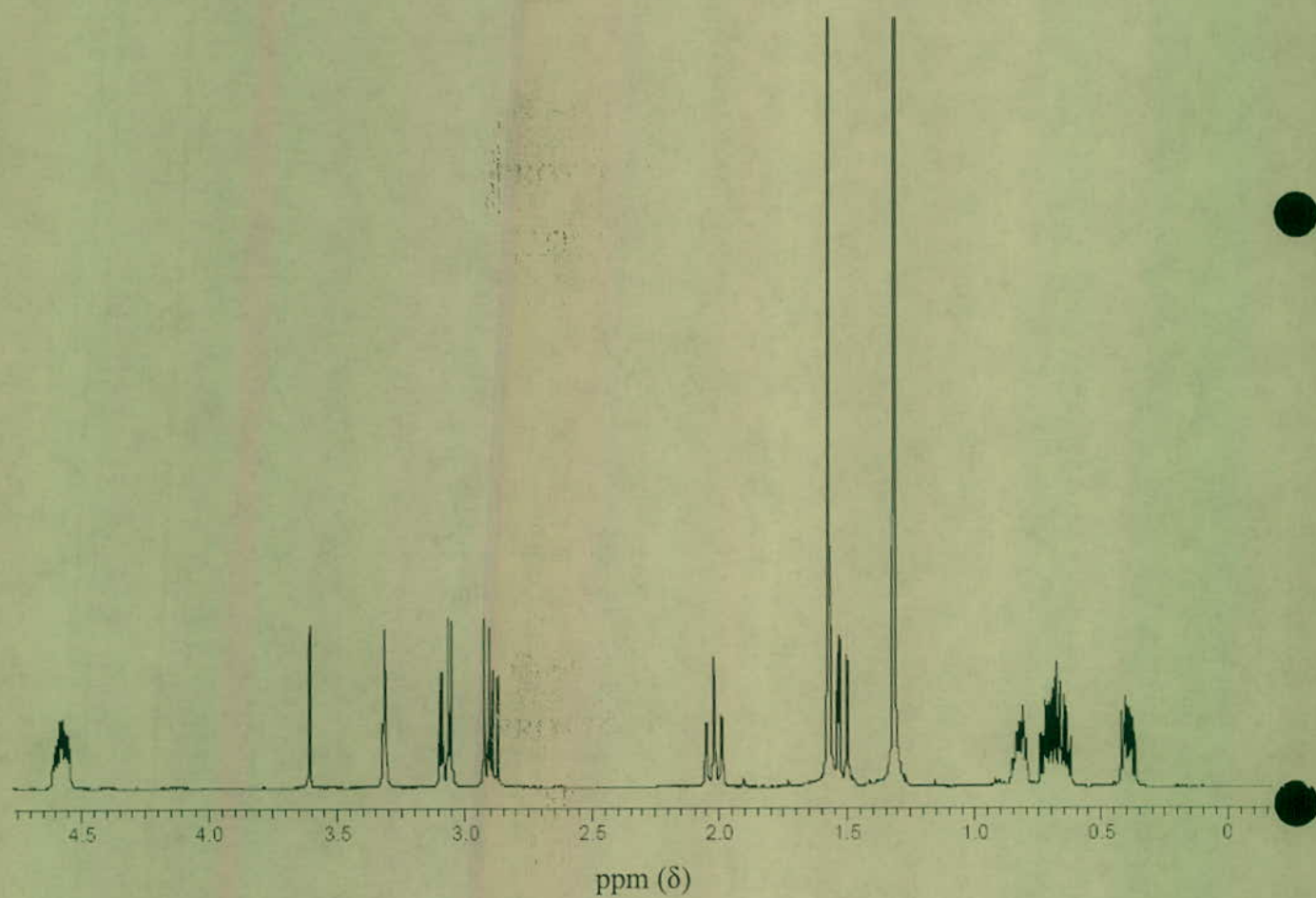
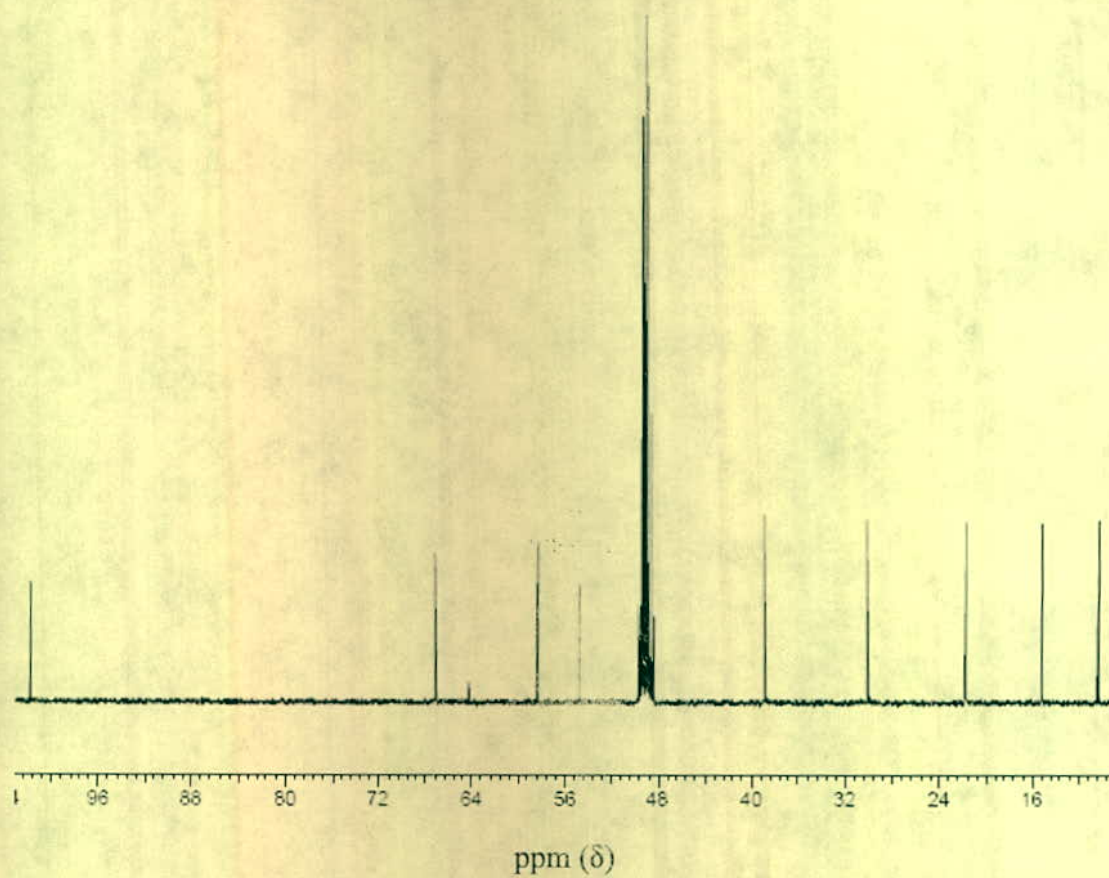


FIGURA 3

Espectro ^{13}C RMN de (S)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)ciclopropan-1-sulfonato de sodio en CD_3OD



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2010/004222

International filing date (day/month/year)
10.07.2010

Priority date (day/month/year)
24.07.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C303/38 C07C303/40 C07C309/82 C07C309/85 C07C311/28

Applicant
ARDEA BIOSCIENCES, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Mooren, Nicolai

Telephone No. +31 70 340-8054



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/004222

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-11</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/004222

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Documents

Reference is made to the following documents:

- D1 US 2008/058340 A1 (MADERNA ANDREAS [US] ET AL) 6 March 2008 (2008-03-06)
- D2 WO 2007/121269 A2 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; YAN SHUNQI [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US];) 25 October 2007 (2007-10-25)

V.2 Novelty (Art. 33(2) PCT)

D1 discloses (Ex. 55-57) syntheses of (R)- and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide wherein (1-allyl)cyclopropanesulfonyl chloride is reacted with the corresponding amine to form a (1-allyl)cyclopropane-1-sulfonamide intermediate and the allyl group is subsequently oxidised to give the dihydroxypropyl group.

The processes according to claims 1-7 of the present application differ therefrom in that an (optionally O-protected) (2,3-dihydroxypropyl)cyclopropanesulfonyl chloride is reacted with the amine (claims 1, 2 and 5-7) and in that an (optionally O-protected) (2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide is reacted to give (R)- and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide (claims 3-7).

The compounds according to claims 8-11 of the present application differ from the (1-allyl)cyclopropanesulfonyl chloride intermediate of the synthesis according to D1 in that the allyl group is replaced by a (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl group (claims 8-11) and in that the cyclopropyl group is replaced by a methylenedioxy group (claims 10 and 11).

The subject-matter of claims 1-11 is therefore novel over the retrieved prior art.

V.3 Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

V.3.1 D1 is considered to be the prior art closest to the subject-matter of claims 1-11. The difference between this subject-matter and the disclosure of D1 has been shown above.

V.3.2 The problem to be solved is considered to be the provision of alternative processes for preparing compounds of formulae (I-a) and (I-b) and for preparing (R)- and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide and compounds for use as intermediates in these processes.

The solution is allegedly given by the processes and compounds according to claims 1-11 of the present application.

V.3.3 In its section about synthetic procedure (par. [0260]-[0274]), D1 explains that the sulfonamides described therein generally are obtained by reactions between the corresponding sulfonyl halides and amines (Scheme I), wherein protecting groups can be used for hydroxy moieties (par. [0263]).

These passages teach the skilled person that (R)- and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide can be synthesised by reacting (preferably O-protected) (2,3-dihydroxypropyl)cyclopropanesulfonyl chloride with the corresponding amine and, if necessary, removing subsequently the protecting groups.

These considerations are further supported by the fact that D1 also shows a specific example (Ex. 60) in which an O-protected (dihydroxyalkyl)cyclopropanesulfonyl chloride which is structurally closely related to (2,3-dihydroxypropyl)cyclopropanesulfonyl chloride, namely TBS-protected 1-(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl)cyclopropane-1-sulfonyl chloride, is employed in the reaction with an amine and subsequently the protecting groups are removed by treatment with HCl.

The subject-matter of claims 1-4 therefore does not comprise an inventive step over D1.

V.3.4 On the search for specific protecting groups for the dihydroxypropyl moiety, the skilled person would consult document D2. As D1, D2 deals with the synthesis of sulfonic acid phenyl amides for use as MEK inhibitors and therefore belongs to the same technical field.

D2 demonstrates (Ex. 4-6) that dihydroxypropyl moieties in a sulfonyl halide compound to be employed in the synthesis of a sulfonic acid phenyl amide can be protected as 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl groups and that the protecting groups can be removed by treatment with an acid after the formation of the sulfonamide.

This suggests to the skilled person that the 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl group can also be employed as a protecting group for (2,3-dihydroxypropyl)cyclopropanesulfonyl chloride in the synthesis of (R)- and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide. He is thereby guided toward the processes of claims 5-7 and the intermediate compounds of claims 8 and 9.

The subject-matter of claims 5-9 thus does not comprise an inventive step over a combination of D1 and D2.

V.3.5 The retrieved prior art does not contain a specific pointer toward the compounds according to claims 10 and 11. However, the application does not show any technical effect of these compounds. According to Schemes 2a and 2b in the description, these compounds can be employed as intermediates in a synthesis of (R)- and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenyl)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide where the methylidene group is transformed into the cyclopropyl group after the formation of a sulfonamide. But the examples of the application (Ex. 5 and 6) show only the synthesis of sulfonamides containing the methylidene group and thus fail to demonstrate that further steps can indeed lead to a cyclopropane-1-sulfonamide in practice.

Due to this lack of actual technical information on the compounds according to claims 10 and 11, the technical problem solved by the subject-matter of these claims has to be regarded as being merely the provision of alternative compounds. Said problem is considered to be trivial for the skilled person so that an inventive step cannot be acknowledged.

V.4 Industrial Applicability (Art. 57(4) PCT)

Claims 1-11 meet the requirements of Art. 57(4) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

VII.1 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

VII.2 According to par. [0051] of the description, route ii-c is concerned with the conversion of a disulfane to a sulfonyl chloride, but the reaction scheme depicted for route ii-c shows a different reaction.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

VIII.1 Claims 1-5 refer to "R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached", but according to the structural formulae in claims 1-4 R¹ and R² are attached to oxygen atoms. This inconsistency renders claims 1-5 unclear (Art. 6 PCT).

VIII.2 Claims 3 and 4 each refer to one embodiment of the claimed process wherein a starting material of formula (I-a) or (I-b) is used in which both R¹ and R² are H. However, the compound of formula (I-a) or (I-b) in which both R¹ and R² are H is the product of the claimed process, namely (R)- or (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide. This inconsistency renders claims 3 and 4 unclear (Art. 6 PCT).

VIII.3 According to passages in the description (par. [0016]-[0018]), the invention is also concerned with compounds which are not covered by the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear (Art. 6 PCT).

VIII.4 The vague statement in par. [0024] concerning the scope of the invention, in particular the passage referring to equivalence of the claimed subject-matter, implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in a lack of clarity (Article 6 PCT) of the claims.

VIII.5 It is noted that some member states might object to formulations such as "incorporated herein by reference" (par. [0019] and [0052]) during the regional phase.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente <i>BHC093080-WO</i>	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional <i>PCT/EP 2010/004222</i>	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) <i>10-07-2010</i>	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) <i>24-07-2009</i>
Solicitante <i>ARDEA BIOSCIENCES, INC.</i>		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, *4* hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

I. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al _____ que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la rectificación de un error obvio, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6bis(b))

c. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ La invención carece de unidad (ver campo III).

4. Con respecto al título,

- ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:
PREPARACIÓN DE (R) Y (S)-N-(3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-IODOFENILAMINO)-6-METOXIFENIL)-1-(2,3-DIHIDROXIPROPIL) CICLOPROPAN-1-SULFONAMIDA Y DERIVADOS PROTEGIDOS DE LAS MISMAS

5. Con respecto al resumen,

- ☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☒ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de las ilustraciones: figura N° ____.

- ☐ sugerida por el solicitante.
☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

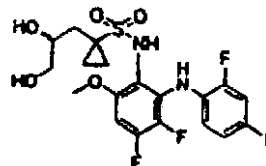
INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2010/004222

Campo N° IV: Texto del resumen (Continuación del punto 5 de hoja 1)

La presente invención se refiere a la preparación de (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida y (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxiopropil)ciclopropan-1-sulfonamida



INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2010/004222

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. C07C303/38 C07C303/40 C07C309/82 C07C309/85 C07C311/28 ADD.																	
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC																	
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) C07C Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado																	
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data																	
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría</th> <th>Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes</th> <th>Relevante para reivindicación N°</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2008/058340 A1 (MADERNA ANDREAS [US] ET AL) 6 de marzo de 2008 (2009-03-06) mencionado en la solicitud</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>párrafo [0260] – párrafo [0274];</td> <td>5-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ejemplos 55-57, 60</td> <td>10, 11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2007/121269 A2 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; YAN SHUNQI [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US];) 25 de octubre de 2007 (2007-10-25) ejemplos 4-6</td> <td>5-9</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para reivindicación N°	X	US 2008/058340 A1 (MADERNA ANDREAS [US] ET AL) 6 de marzo de 2008 (2009-03-06) mencionado en la solicitud	1-4	Y	párrafo [0260] – párrafo [0274];	5-9	A	ejemplos 55-57, 60	10, 11	Y	WO 2007/121269 A2 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; YAN SHUNQI [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US];) 25 de octubre de 2007 (2007-10-25) ejemplos 4-6	5-9
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para reivindicación N°															
X	US 2008/058340 A1 (MADERNA ANDREAS [US] ET AL) 6 de marzo de 2008 (2009-03-06) mencionado en la solicitud	1-4															
Y	párrafo [0260] – párrafo [0274];	5-9															
A	ejemplos 55-57, 60	10, 11															
Y	WO 2007/121269 A2 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; YAN SHUNQI [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US];) 25 de octubre de 2007 (2007-10-25) ejemplos 4-6	5-9															
☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo																	
Categorías particulares indicadas en publicaciones "A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada "T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "Z" publicación que es miembro de la misma familia																	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 15 de octubre de 2010		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 27/10/2010															
Nombre y Dirección Postal del ISA/ Oficina de Patentes Europea NL – 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040. Fax N° (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Mooren, Nicolai															

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información de miembros de la familia de patentes

Referencia Internacional
PCT/EP 2010/004222

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
US 2008058340 A1	06-03-2008	US 2009082457 A1	26-03-2009
WO 2007121369 A2	25-10-2007	US 2007238710 A1	11-10-2007

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference BHC093080-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/004222	International filing date (day/month/year) 10/07/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/07/2009
Applicant ARDEA BIOSCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PREPARATION OF (R) - AND
(S) - N - (3, 4 - DIFLUORO - 2 - (2 - FLUORO - 4 - IODOPHENYLAMINO) - 6 - METHOXYPHENYL) - 1 - (2, 3 - DIHYDROXYPROPYL) CYCLOPROPANE - 1 - SULFONAMIDE
AND PROTECTED DERIVATIVES THEREOF

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

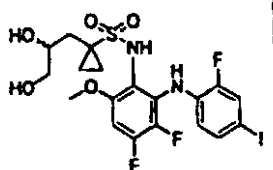
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2010/004222

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to the preparation of (R)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide and (S)-N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-6-methoxyphenyl)-1-(2,3-dihydroxypropyl)cyclopropane-1-sulfonamide.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/004222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C303/38 C07C303/40 C07C309/82 C07C309/85 C07C311/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/058340 A1 (MADERNA ANDREAS [US] ET AL) 6 March 2008 (2008-03-06) cited in the application	1-4
Y	paragraph [0260] - paragraph [0274];	5-9
A	examples 55-57, 60	10, 11
Y	WO 2007/121269 A2 (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; YAN SHUNQI [US]; VERNIER JEAN-MICHEL [US];) 25 October 2007 (2007-10-25) examples 4-6	5-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but selected to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 2010

Date of mailing of the international search report

27/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mooren, Nicolai

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/004222

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008058340 A1	06-03-2008	US 2009082457 A1	26-03-2009
WO 2007121269 A2	25-10-2007	US 2007238710 A1	11-10-2007



No. 12-010431 - 00000-0000

Fecha: 2012-01-24 16:28:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐