



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 070**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)	C07D 205/06 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06825554 .6**

96 Fecha de presentación : **05.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1934174**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Azetidinas com inhibidores de MEK para el tratamiento de enfermedades proliferativas.**

30 Prioridad: **07.10.2005 US 724578 P**
23.05.2006 US 802840 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2011

73 Titular/es: **EXELIXIS, Inc.**
210 East Grand avenue P.O. Box 511
South San Francisco, California 94083-0511, US

72 Inventor/es: **Aay, Naing; Anand, Neel Kumar;**
Bowles, Owen Joseph; Bussenius, Joerg;
Costanzo, Simona; Curtis, Jeffry Kimo;
Dubenko, Larisa; Joshi, Anagha Abhijit;
Kennedy, Abigail R.; Kim, Angie Inyoung;
Koltun, Elena; Manalo, Jean-Claire Limun;
Peto, Csaba J.; Rice, Kenneth D.;
Tsang, Tsze H.; Defina, Steven Charles y
Blazey, Charles M.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Azetidinas como inhibidores de MEK para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a ciertos inhibidores de MEK que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, en mamíferos. Esta invención también se refiere a un método para usar dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

15 Remisión a solicitudes relacionadas

Los solicitantes reivindican prioridad según el 35 U.S.C. 119(e) de las solicitudes provisionales en trámite junto con la presente N° 60/724.578 presentada el 7 de octubre de 2005 y N° 60/802.840 presentada el 23 de mayo de 2006, cuyas descripciones se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

20

Estado de la técnica

25 Las mejoras en la especificidad de agentes usados para tratar el cáncer son de considerable interés a causa de los beneficios terapéuticos que se lograrían si pudieran reducirse los efectos secundarios asociados con la administración de estos agentes. Tradicionalmente, las mejoras drásticas en el tratamiento del cáncer están asociadas con la identificación de agentes terapéuticos que actúan a través de nuevos mecanismos.

30 Las proteinquinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas, en particular, grupos hidroxilo en residuos de tirosina, serina y treonina de las proteínas. Las consecuencias de esta actividad aparentemente simple son asombrosas; la diferenciación y proliferación celular, es decir, casi todos los aspectos de la vida celular de un modo u otro dependen de la actividad proteinquinasa. Además, la actividad proteinquinasa anormal se ha relacionado con una multitud de trastornos, que varían desde enfermedades relativamente no amenazantes para la vida tales como la psoriasis hasta enfermedades extremadamente virulentas tales como glioblastomas (cáncer cerebral).

35

Las proteinquinasas pueden clasificarse como tipo receptor o tipo no receptor. Las tirosina quinasas tipo receptor tienen una parte extracelular, una transmembrana, y una intracelular, mientras que las tirosina quinasas tipo no receptor son completamente intracelulares. Están compuestas por una gran cantidad de receptores transmembrana con diversa actividad biológica. De hecho, se han identificado aproximadamente 20 subfamilias diferentes de tirosina quinasas tipo receptor. Una subfamilia de tirosina quinasas, denominada la subfamilia HER, está compuesta por EGFR (HER1), HER2, HER3, y HER4. Los ligandos de esta subfamilia de receptores identificados hasta ahora incluyen el factor de crecimiento epitelial, TGF-alfa, anfirregulina, HB-EGF, betacelulina y heregulina. Otra subfamilia de estas tirosina quinasas tipo receptor es la subfamilia de insulina, que incluye INS-R, IGF-IR, y IR-R. La subfamilia PDGF incluye los receptores de PDGF-alfa y beta, CSFIR, c-kit y FLK-II. Además, existe la familia FLK, que está compuesta por el receptor del dominio de inserto quinasa (KDR), la quinasa hepática fetal-1 (FLK-1), la quinasa hepática fetal-4 (FLK-4) y la tirosina quinasa tipo fms-1 (fít-1). Las familias PDGF y FLK habitualmente se consideran juntas debido a las similitudes de los dos grupos. Para un análisis detallado de las tirosina quinasas tipo receptor, véase Plowman *et al.*, *DN&P* 7(6): 334-339, 1994, que se incorpora por la presente por referencia.

50 El tipo no receptor de tirosina quinasas también está compuesto por numerosas familias, incluyendo Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, y LIMK. Cada una de estas subfamilias está adicionalmente sub-dividida en diversos receptores. Por ejemplo, la subfamilia Src es una de las más grandes e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, e Yrk. La subfamilia Src de enzimas se ha asociado a la oncogénesis. Para un análisis más detallado del tipo no receptor de tirosina quinasas, véase Bolen, *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), que se incorpora por la presente por referencia.

55

Como las proteína quinasas y sus ligandos desempeñan tareas críticas en diversas actividades celulares, la mala regulación de la actividad enzimática de las proteinquinasas puede conducir a una alteración de las propiedades celulares, tal como el crecimiento celular no controlado asociado con el cáncer. Además de los síntomas oncológicos, la señalización alterada de las quinasas está implicada en numerosas enfermedades patológicas diferentes. Éstas incluyen, aunque sin limitación: trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, y enfermedades degenerativas. Por lo tanto, las proteinquinasas tanto receptoras como no receptoras son dianas atractivas para el descubrimiento de fármacos de moléculas pequeñas. Un objetivo particularmente atractivo para uso terapéutico de la modulación de las quinasas se refiere a síntomas oncológicos. Por ejemplo, se ha demostrado satisfactoriamente la modulación de la actividad proteinquinasa para el tratamiento del cáncer con la aprobación por la FDA de Gleevec® (mesilato de imatinib, producido por Novartis Pharmaceutical Corporation of East Hanover, NJ) para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML) y cánceres del estroma gastrointestinal. El Gleevec es un inhibidor selectivo de la quinasa Abl.

65

La modulación (particularmente inhibición) de la proliferación celular y la angiogénesis, dos procesos celulares clave necesarios para el crecimiento tumoral y la supervivencia (Matter A. *Drug Disc Technol* **2001** 6, 1005-1024), es un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos de moléculas pequeñas. La terapia anti-angiogénica representa un enfoque potencialmente importante para el tratamiento de tumores sólidos y otras enfermedades asociadas con una alteración de la regulación de la vascularización, incluyendo enfermedad arterial coronaria isquémica, retinopatía diabética, psoriasis y artritis reumatoide. Además, son deseables agentes antiproliferativos celulares para ralentizar o detener el crecimiento de tumores.

Una diana particularmente atractiva para la modulación con moléculas pequeñas, con respecto a la actividad anti-angiogénica y antiproliferativa es MEK. La inhibición de MEK1 (MAPK/ERK quinasa) es una estrategia prometedora para controlar el crecimiento de tumores que son dependientes de una señalización aberrante de la vía ERK/MAPK (Solit *et al.*, 2006; Wellbrock *et al.*, 2004). La cascada de transducción de señales MEK-ERK es una vía conservada que regula el crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular en respuesta a factores de crecimiento, citoquinas, y hormonas. Esta vía funciona corriente abajo de Ras que a menudo está regulada positivamente o mutada en tumores humanos. Se ha demostrado que MEK es un efector crítico de la función de Ras. La vía ERK/MAPK está regulada positivamente en el 30% de todos los tumores y se han identificado mutaciones de activación oncogénica en K-Ras y B-Raf en el 22% y el 18% de todos los cánceres, respectivamente (Allen *et al.*, 2003; Bamford S, 2004; Davies *et al.*, 2002; Malumbres y Barbacid, 2003). Una gran parte de los cánceres humanos, incluyendo el 66% (B-Raf) de los melanomas malignos, el 60% (K-Ras) y el 4% (B-Raf) de los cánceres pancreáticos, el 50% de los cánceres colorrectales (colon, en particular, K-Ras: 30%, B-Raf: 15%), el 20% (K-Ras) de los cánceres pulmonares, el 27% (B-Raf) de los cánceres papilares y anaplásicos de tiroides y el 10-20% (B-Raf) de los cánceres endometrioides de ovario, albergan mutaciones activadoras de Ras y Raf. Se ha demostrado que la inhibición de la vía ERK, y en particular la inhibición de la actividad MEK quinasa, provoca efectos anti-metastásicos y anti-angiogénicos en gran medida debidos a una reducción del contacto célula-célula y la motilidad así como la regulación negativa de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, la expresión de MEK negativo dominante, o ERK reducía la capacidad transformante de Ras mutante como se ha observado en cultivo celular y en crecimiento primario y metastásico de xenoinjertos tumorales humanos *in vivo*. Por lo tanto, la vía de transducción de señales MEK-ERK es una vía apropiada a abordar para intervención terapéutica.

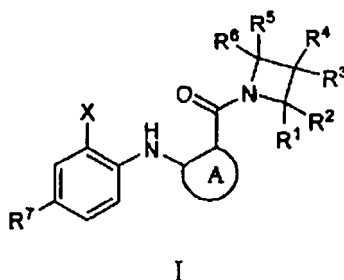
Por consiguiente, la identificación de compuestos de moléculas pequeñas que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las quinasas, particularmente MEK, es deseable como medio para tratar o prevenir patologías asociadas con el cáncer y es un objeto de esta invención.

Sumario de la invención

A continuación solamente se resumen ciertos aspectos de la invención y no se pretenden que sean de naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen más completamente a continuación. Todas las referencias citadas en esta memoria descriptiva se incorporan por la presente por referencia en su totalidad. En el caso de una discrepancia entre la descripción explícita de esta memoria descriptiva y las referencias incorporadas por referencia, predominará la descripción explícita de esta memoria descriptiva.

Esta invención proporciona compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de las quinasas, particularmente MEK. Los compuestos de la invención son ciertos derivados de azetidin-1-il(2-(2-fluorofenilamino)cíclico)metanonas que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en seres humanos. Esta invención también proporciona métodos para preparar el compuesto, métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en seres humanos y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



ES 2 365 070 T3

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son como se definen en el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D:

Grupo A:

A es arileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados entre R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ donde R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'};

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R⁸, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R⁸, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

m es 0, 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo;

R⁸, R^{8'} y R^{8''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcóxialquilo, haloalquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, alqueniloxycarbonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquiloxi opcionalmente sustituido, arilalquiloxycarbonilo opcionalmente sustituido, nitro, ciano, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -S(O)_nR³¹ (donde n es 0, 1 ó 2 y R³¹ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), -NR³⁴SO₂R^{34a} (donde R³⁴ es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -SO₂NR³⁵R^{35a} (donde R³⁵ es hidrógeno o alquilo y R^{35a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR³²C(O)R^{32a} (donde R³² es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo), -NR³⁰R^{30'} (donde R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NR³³R^{33a} (donde R³³ es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo);

R⁹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino;

R²⁵ y R^{25b} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido; y

R^{25a} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo;

Grupo B:

A es heteroarileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados entre R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁶ y R¹⁹ donde R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alqueniloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, o alquilcarbonilamino; donde R¹⁹ es hidrógeno, alquilo, o alquenilo; y donde cada alquilo y alquenilo, solo o como parte de otro grupo dentro de R¹⁰, R¹², R¹⁴, R¹⁶, y R¹⁹ está independientemente sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, o alcoxi;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halo, nitro, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^8$; o uno de R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos, R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos, y R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$;

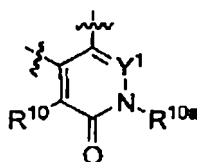
m es 1 ó 2;

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo; y

R^8 , $R^{8'}$ y $R^{8''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, $-S(O)_nR^{31}$ (donde n es 0, 1 ó 2 y R^{31} es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$ (donde R^{36} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y R^{36a} es alquilo, alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$ (donde R^{37} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y R^{37a} es alquilo, alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilalquiloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-NHC(O)R^{32}$ (donde R^{32} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo) y $-NR^{30}R^{30'}$ (donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y $-C(O)NHR^{33}$ (donde R^{33} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo);

Grupo C:

A es



(a)

donde

R^{10} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$ y $-NR^8C(O)R^{8'}$;

R^{10a} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo;

Y^1 es $=CH-$ o $=N-$;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halo, nitro, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, he-

terocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ y $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8''}$; o uno de R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos, R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos, y R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{NOH})$;

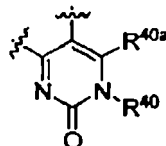
m es 1 ó 2;

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo; y

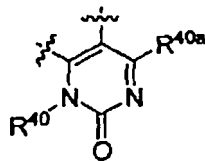
R^8 , $\text{R}^{8'}$ y $\text{R}^{8''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{31}$ (donde n es 0, 1 ó 2 y R^{31} es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-\text{NR}^{36}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36a}$ (donde R^{36} es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{36a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{37}\text{R}^{37a}$ (donde R^{37} es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{37a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{32}$ (donde R^{32} es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo) y $-\text{NR}^{30}\text{R}^{30'}$ (donde R^{30} y $\text{R}^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{33}$ (donde R^{33} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo); o

Grupo D:

A es



(b) o



(c)

R^{40} y R^{40a} son independientemente hidrógeno o alquilo;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halo, nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{NO}_2))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{CN}))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{R}^{25})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})=\text{CH}(\text{NO}_2)$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ y $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8''}$; o uno de R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos, R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos, y R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{NOH})$;

m es 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

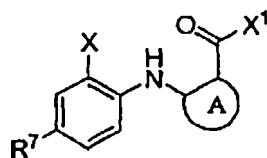
5 R⁸, R^{8'} y R^{8''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, -S(O)_nR³¹ (donde n es 0, 1 ó 2 y R³¹ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), -NR³⁶S(O)₂R^{36a} (donde R³⁶ es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{36a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)₂NR³⁷R^{37a} (donde R³⁷ es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{37a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -NHC(O)R³² (donde R³² es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo) y -NR³⁰R^{30'} (donde R³⁰ y R^{30'} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NHR³³ (donde R³³ es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo).

Un segundo aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un cuarto aspecto, la invención comprende un método *in vitro* para inhibir MEK en una célula, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

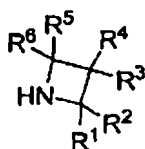
Un sexto aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:

(a) hacer reaccionar un intermedio de fórmula 19:



19

en el que X¹ es OH o halo, específicamente cloro o fluoro, y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto seleccionado entre el Grupo A, Grupo B, Grupo C, y Grupo D; con un intermedio de fórmula 17:



17

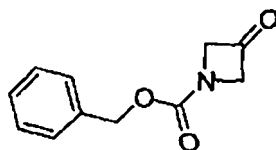
en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto seleccionado entre el Grupo A, Grupo B, Grupo C, y Grupo D; y

(b) separar opcionalmente los isómeros individuales; y

(c) modificar opcionalmente cualquiera de los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶.

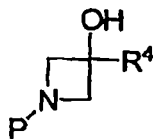
Un séptimo aspecto de la invención se refiere a un proceso para preparar intermedios de fórmula 3, 4, 5, 6, 10, y 13, que comprende:

(a) hacer reaccionar un intermedio de fórmula 2(a):

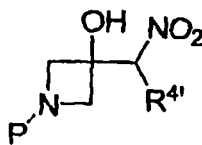


2(a)

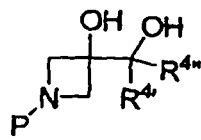
con R^4M (donde R^4M es un reactivo de Grignard o especies organometálicas y R^4 es como se define en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D); con $R^{4'}CH_2NO_2$ (donde $R^{4'}$ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido como se ha descrito para R^4 en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D); con $R^{4''}R^{4'''}C(O)$ ($R^{4''}$ es alquilo opcionalmente sustituido como se ha descrito para R^4 en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D y $R^{4'''}$ es hidrógeno o $R^{4'}$); con $R'R''CHP(Ph)_3$ (donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, alquénilo, arilo, o heteroarilo y el alquilo, alquénilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos como se ha descrito para R^4 en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D); con una oxazolidinona quiral auxiliar y posterior tratamiento con una base, tal como hidróxido de litio, en peróxido de hidrógeno acuoso; o con un grupo heterocicloalquilo N-prottegido donde P^1 es Boc y P^2 es CBz o P^1 es CBz y P^2 es Boc; para producir los intermedios de fórmula 3, 4, 5, 6, 12, y 13, respectivamente:



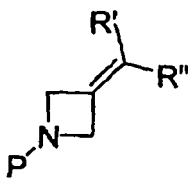
(3);



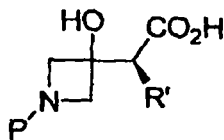
(4);



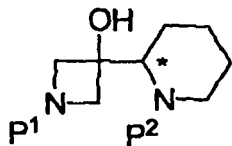
(5);



(6);

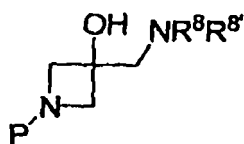


(10); y



(13);

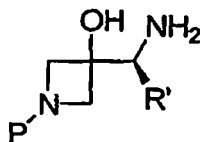
(b) opcionalmente hacer reaccionar adicionalmente 6 con *m*-CPBA para formar un epóxido y abrir adicionalmente el epóxido con una amina de fórmula $\text{NHR}^8\text{R}^{8'}$ para producir un intermedio de fórmula 8:



8

donde P es un grupo N-protector y R^8 y $\text{R}^{8'}$ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto de Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D;

(c) opcionalmente someter adicionalmente 10 a un reordenamiento de Curtius y posterior tratamiento para producir un intermedio de fórmula 12:



12

donde P es un grupo N-protector y R' es un grupo alquilo tal como metilo o etilo;

(d) opcionalmente resolver adicionalmente los isómeros individuales; y

(e) modificar opcionalmente cualquiera de los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 .

(Tabla pasa a página siguiente)

Descripción detallada de la invención*Abreviaturas y definiciones*

5 Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo el documento:

Abreviaturas	Significado
Ac	acetilo
a	ancho
°C	grados Celsius
CBZ	CarboBenZoxi = benciloxycarbonilo
d	doblete
dd	doblete de dobletes
dt	doblete de tripletes
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EI	ionización por impacto electrónico
Et	etilo
g	gramo(s)
GC	cromatografía gaseosa
H	hora(s)
HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

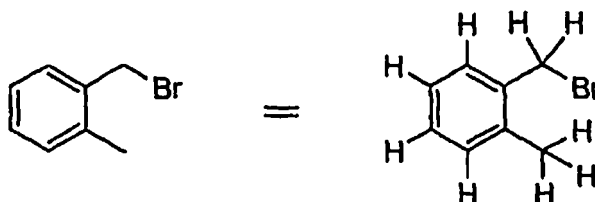
ES 2 365 070 T3

HOAc	ácido acético
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida a alta presión
L	litro(s)
LDA	diospropilamida de litio
LHMDS	hexametildisilazida de litio
M	molar o molaridad
m	multiplete
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Me	metilo
mg	miligramo(s)
MHz	megahertzio (frecuencia)
min.	minuto(s)
ml	mililitro(s)
mM	milimolar
mmol	milimol(es)
mol	mol(s)
MS	análisis espectroscópico de masas
N	normal o normalidad
nM	nanomolar
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
c	cuarteto
TA	temperatura ambiente
s	singlete
s-	secundario
t-	terciario
t o tr	triplete
THF	tetrahidrofurano
μl	microlitro(s)
μM	micromol(es) o micromolar

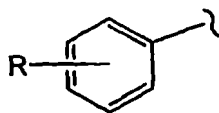
El símbolo “-” significa un enlace sencillo, “=” significa un doble enlace, “≡” significa un triple enlace, y “- - -” significa un enlace sencillo y opcionalmente un doble enlace. Cuando las estructuras químicas están representadas o descritas, salvo que se indique explícitamente otra cosa, se supone que todos los carbonos tienen sustitución de hidrógeno para adaptarse a una valencia de cuatro.

Cuando las estructuras químicas están representadas o descritas, salvo que se indique explícitamente otra cosa, se supone que todos los carbonos tienen sustitución de hidrógeno para adaptarse a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura a mano izquierda del siguiente esquema, hay nueve hidrógenos incluidos. Los nueve hidrógenos

están representados en la estructura a mano derecha. A veces, un átomo particular en una estructura se describe en fórmula textual teniendo un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno expresamente definido), por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Los especialistas en la técnica entienden que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son habituales en las técnicas químicas para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras de otro modo complejas.

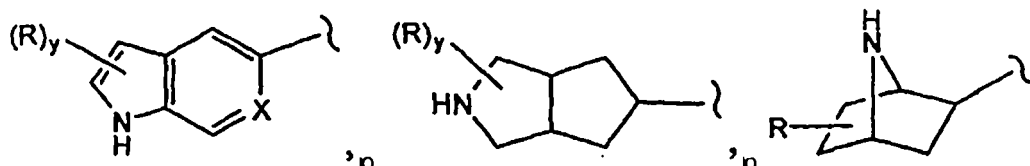


Si un grupo “R” está representado “flotando” sobre un sistema anular, como por ejemplo en la fórmula:



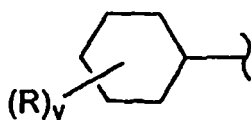
entonces, salvo se indique otra cosa, un sustituyente “R” puede residir en cualquier átomo del sistema anular, suponiendo el remplazo de un hidrógeno representado, incluido, o expresamente definido entre uno de los átomos en el anillo, siempre que se forme una estructura estable.

Si un grupo “R” está representado flotando sobre un sistema anular condensado, como por ejemplo en las fórmulas:



entonces, salvo que se indique otra cosa, un sustituyente “R” puede residir en cualquier átomo del sistema anular condensado, suponiendo el remplazo de un hidrógeno representado (por ejemplo el $-\text{NH}-$ en la fórmula anterior), hidrógeno incluido (por ejemplo como en la fórmula anterior, donde los hidrógenos no se muestran pero se entiende que están presentes), o hidrógeno expresamente definido (por ejemplo, cuando en la fórmula anterior, “X” es $=\text{CH}-$) entre uno de los átomos en el anillo, siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo “R” puede residir en el anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema anular condensado. En la fórmula representada anteriormente, cuando y es 2, por ejemplo, entonces los dos “R” pueden residir en dos átomos cualesquiera del sistema anular, de nuevo suponiendo que cada uno remplaza un hidrógeno representado, incluido, o definido expresamente en el anillo.

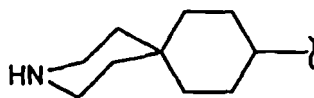
Cuando un grupo “R” está representado existente en un sistema anular que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la fórmula:



donde, en este ejemplo, “y” puede ser más de uno, suponiendo que cada uno remplaza un hidrógeno en ese momento representado, incluido, o definido expresamente en el anillo; entonces, salvo se indique otra cosa, cuando la estructura resultante es estable, dos “R” pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metilo; ahí puede existir un dimetilo germinal sobre un carbono del anillo representado (un carbono “anular”). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluyendo ese carbono, pueden formar un anillo, creando de este modo

ES 2 365 070 T3

una estructura de anillo espirocíclico (un grupo “espirocíclico”) con el anillo representado como por ejemplo en la fórmula:



“Acilo” significa un radical $-C(O)R$ donde R es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo, como se definen en este documento, por ejemplo, acetilo, benzoilo, trifluorometilcarbonilo, o 2-metoxietilcarbonilo, y similares.

“Acilamino” significa un grupo $-NRR'$ donde R es acilo, como se define en este documento, y R' es hidrógeno o alquilo.

“Administración” y variantes de la misma (por ejemplo, “administrar” un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un fármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o fármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, cirugía, radiación, y quimioterapia, etc.), se entiende que “administrar” y sus variantes cada una incluye la introducción concomitante y secuencial del compuesto o fármaco del mismo y otros agentes.

“Alqueno” significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, conteniendo dicho radical al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares.

“Alquenilcarbonilo” significa un grupo $-C(O)R$ donde R es alqueno, como se define en este documento.

“Alqueniloxycarbonilo” significa un grupo $-C(O)OR$ donde R es alqueno, como se define en este documento.

“Alcoxi” significa un grupo $-OR$ donde R es un grupo alquilo como se define en este documento. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de uno a seis carbonos.

“Alcoxialquilo” significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con al menos uno, preferiblemente uno, dos, o tres, grupos alcoxi como se define en este documento. Los ejemplos representativos incluyen metoximetilo y similares.

“Alcoxycarbonilo” significa un grupo $-C(O)OR$ donde R es alquilo como se define en este documento.

“Alcoxycarbonilamino” significa un grupo $-NR'R''$ donde R' es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, o alcoxi y R'' es alcoxycarbonilo, como se define en este documento.

“Alquilo” significa un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a ocho átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), o pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y similares.

“Alquilamino” significa un radical $-NHR$ donde R es alquilo como se define en este documento, o un derivado N-óxido, o un derivado protegido del mismo, por ejemplo, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, *n*-butilamino, *iso*-butilamino, *terc*-butilamino, o metilamino-N-óxido, y similares.

“Alquilaminoalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos alquilamino, como se define en este documento.

“Alquilaminocarbonilo” significa un grupo $-C(O)R$ donde R es alquilamino, como se define en este documento.

“Alquilcarbonilo” significa un grupo $-C(O)R$ donde R es alquilo, como se define en este documento.

“Alquilcarbonilamino” significa un grupo $-NRR'$ donde R es hidrógeno o alquilo como se define en este documento y R' es alquilcarbonilo, como se define en este documento.

“Alquilcarboniloxi” significa un grupo $-OC(O)R$ donde R es alquilo, como se define en este documento.

“Alquilsulfonilamino” significa un grupo $-NRS(O)_2R'$ donde R es hidrógeno o alquilo como se define en este documento, y R' es alquilo, como se define en este documento.

ES 2 365 070 T3

“Alquinilo” significa un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y al menos un triple enlace e incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares.

5 “Aminoalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con al menos uno, específicamente uno, dos o tres, grupos amino.

“Aminocarbonilo” significa un grupo $-C(O)NH_2$.

10 “Arilo” significa un anillo mono- o bi-carbocíclico monovalente de seis a catorce miembros, donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. Salvo que se indique otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, permitiendo las normas de valencia. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo, e indanilo, y similares.

15 “Arileno” significa un anillo mono- o bi-carbocíclico divalente de seis a catorce miembros, donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. Los ejemplos representativos incluyen fenileno, naftileno, y indanileno, y similares.

20 “Arilalquilo” significa un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con uno o dos grupos arilo, como se define en este documento. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, y similares.

“Carboxi éster” significa un grupo $-C(O)OR$ donde R es alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno de los cuales se define en este documento. Los ejemplos representativos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y benciloxicarbonilo, y similares.

25 “Cicloalquilo” significa un radical hidrocarburo monovalente, monocíclico o bicíclico condensado, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de tres a diez átomos de carbono en el anillo. El radical hidrocarburo bicíclico condensado incluye sistemas anulares unidos. Salvo que se indique otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, permitiendo las normas de valencia. Uno o dos átomos de carbono en el anillo pueden estar remplazados por un grupo $-C(O)-$, $-C(S)-$, o $-C(=NH)-$. Más espe-
30 cíficamente, el término cicloalquilo incluye, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo, o ciclohex-3-enilo, y similares.

35 “Dialquilamino” significa un radical $-NRR'$ donde R y R' son alquilo como se define en este documento, o un derivado N-óxido, o un derivado protegido del mismo, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, *N,N*-metilpropilamino o *N,N*-metiletilamino, y similares.

“Dialquilaminoalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos dialquilamino, como se define en este documento.

40 “Dialquilaminocarbonilo” significa un grupo $-C(O)R$ donde R es dialquilamino, como se define en este documento.

“Policiclilo condensado” o “sistema anular condensado” significa un sistema anular policíclico que contiene anillos condensados y, salvo que se indique otra cosa, puede contener anillos unidos; es decir, donde dos anillos tienen más de un átomo compartido en sus estructuras anulares. En esta solicitud, los policiclilos condensados y sistemas anulares
45 condensados no son necesariamente todos sistemas anulares aromáticos. Típicamente, aunque no necesariamente, los policiclilos condensados comparten un conjunto adyacente de átomos, por ejemplo naftaleno o 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno. Un sistema anular espiro no es un policiclilo condensado según esta definición, pero los sistemas anulares policíclicos condensados de la invención pueden tener en sí mismos anillos espiro unidos a los mismos mediante un único átomo en el anillo del policiclilo condensado. En algunos ejemplos, como apreciarán los especialistas en
50 la técnica, dos grupos adyacentes en un sistema aromático pueden condensarse juntos para formar una estructura anular. La estructura anular condensada puede contener heteroátomos y puede estar opcionalmente sustituida con uno o más grupos. Debe apreciarse adicionalmente que los carbonos saturados de dichos grupos condensados (es decir, las estructuras anulares saturadas) pueden contener dos grupos de sustitución.

55 “Haloalcoxi” significa un grupo $-OR'$ donde R' es haloalquilo como se define en este documento, por ejemplo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y similares.

“Halógeno” o “halo” significa flúor, cloro, bromo y yodo.

60 “Haloalquilo” significa un grupo alquilo, como se define en este documento, que está sustituido con uno o más halógenos, preferiblemente de uno a cinco átomos halo. Los ejemplos representativos incluyen trifluorometilo, difluorometilo, 1-cloro-2-fluoro-etilo, y similares.

65 “Heteroarilo” significa un radical monovalente monocíclico, bicíclico condensado, o tricíclico condensado de 5 a 14 átomos en el anillo que contiene uno o más, preferiblemente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre $-O-$, $-S(O)_n-$ (n es 0, 1 ó 2), $-N-$, $-N(R^x)-$, y siendo carbono los átomos restantes en el anillo, donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y donde al menos uno de los anillos condensados que comprenden un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono en

el anillo de cualquier anillo no aromático que comprende un radical bicíclico o tricíclico pueden estar remplazados por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. R^x es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo. Salvo que se indique otra cosa, la valencia puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo, permitiendo las normas de valencia. En particular, cuando el punto de valencia está localizado en el nitrógeno, R^x está ausente. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, aunque sin limitación, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilo, y similares), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzofuranilo, cinolinilo, indolizínilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo o tetrahidroisoquinolin-6-ilo, y similares), pirrolo[3,2-*c*]piridinilo (incluyendo, por ejemplo, pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-*c*]piridin-7-ilo, y similares), benzopirranilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, y los derivados de los mismos, o N-óxido o un derivado protegido del mismo.

“Heteroarileno” significa un radical divalente monocíclico, bicíclico condensado, o tricíclico condensado de 5 a 14 átomos en el anillo que contiene uno o más, preferiblemente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre -O-, -S(O)_n- (n es 0, 1 ó 2), -N-, -N(R¹⁹)-, y siendo carbono los átomos restantes en el anillo, donde el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y donde al menos uno de los anillos condensados que comprenden un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono en el anillo de cualquier anillo no aromático que comprende un radical bicíclico o tricíclico pueden estar remplazados por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. R¹⁹ es hidrógeno, alquilo, o alquénilo. Salvo que se indique otra cosa, las valencias pueden estar localizadas en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarileno, permitiendo las normas de valencia. En particular, cuando el punto de valencia está localizado en el nitrógeno, R^x está ausente. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, aunque sin limitación, tien-diilo, benzo[*d*]isoxazol-diilo, benzo[*d*]isotiazol-diilo, 1*H*-indazol-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹), benzo[*d*]oxazol-diilo, benzo[*d*]tiazol-diilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹), imidazo[1,2-*α*]piridin-diilo, cinolin-diilo, quinolin-diilo, piridin-diilo, 1-óxido-piridin-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-diilo, y 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-diilo, y similares.

“Heterocicloalquilo” significa un grupo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 3 a 8 átomos en el anillo o un grupo bicíclico condensado monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) de 5 a 12 átomos en el anillo en el que uno o más, específicamente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos en el anillo se seleccionan independientemente entre O, S(O)_n (n es 0, 1 ó 2), N, N(R^y) (donde R^y es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo), siendo carbono los átomos restantes en el anillo. Uno o dos átomos de carbono en el anillo pueden remplazarse por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(=NH)-. El radical bicíclico condensado incluye sistemas anulares unidos. Salvo que se indique otra cosa, la valencia del grupo puede estar localizada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, permitiendo las normas de valencia. Cuando el punto de valencia está localizado en un átomo de nitrógeno, R^y está ausente. Más específicamente, el término heterocicloalquilo incluye, aunque sin limitación, azetidínilo, pirrolidínilo, 2-oxopirrolidínilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, piperidínilo, 4-piperidínilo, morfolínilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, tetrahidropirranilo, 2-oxopiperidínilo, tiomorfolínilo, tiamorfolínilo, perhidroazepínilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, oxazolinilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolinilo, tiazolidínilo, quinuclidínilo, isotiazolidínilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo, y tetrahidropirranilo, y los derivados de los mismos y N-óxido o un derivado protegido del mismo.

“Hidroxialquilo” significa un alquilo, como se define en este documento, sustituido con al menos uno, preferiblemente uno, dos, o tres, grupos hidroxi, con la condición de que si están presentes dos grupos hidroxi, no están ambos en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, y similares.

“Hidroxiamino” significa un grupo -NH(OH).

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente puede suceder o puede no suceder, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia sucede y casos en los que no. Un especialista en la técnica entendería que con respecto a cualquier molécula descrita como que contiene uno o más sustituyentes opcionales, se entienden incluidos solamente los compuestos estéricamente factibles y/o sintéticamente posibles. “Opcionalmente sustituido” se refiere a todos los posteriores modificadores en un término. Así, por ejemplo, en la expresión “aril-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido”, tanto la parte “alquilo C₁₋₈” como la parte “arilo” de la molécula pueden estar o pueden no estar sustituidas. A continuación se presenta una lista de sustituciones opcionales ejemplares en la definición de “sustituido”.

“Alcoxi opcionalmente sustituido” significa un radical -OR donde R es alquilo opcionalmente sustituido como se define en este documento. Los ejemplos representativos incluyen -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH(NH₂)CH₃, y similares.

“Alquilo opcionalmente sustituido” significa un radical alquilo, como se define en este documento, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, específicamente uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos, independientemente seleccionados entre alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, cianoalquilaminocarbonilo, alcoxi, alqueniloxi, halo, hidroxil, hidroxialcoxi, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, -S(O)₀₋₂-alquilo, -S(O)₀₋₂-alquenilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, -NR^cS(O)₂-alquilo (donde R^c es hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo), alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxi, y -C(O)NR^aR^b (donde R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo).

“Arilo opcionalmente sustituido” significa un grupo arilo, como se define en este documento, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxil, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carboxi, carboxi éster, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(O)NR^cR^d (donde R^c es hidrógeno o alquilo y R^d es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR^cC(O)R^d (donde R^c es hidrógeno o alquilo y R^d es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y -NHS(O)₂R^e (donde R^e es alquilo, arilo, o heteroarilo).

“Arilalquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos arilo opcionalmente sustituido como se define en este documento.

“Arilalquiloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo -OR donde R es arilalquilo opcionalmente sustituido, como se define en este documento.

“Arilalquiloxycarbonilo opcionalmente sustituido” significa un grupo -C(O)R donde R es arilalquiloxi opcionalmente sustituido, como se define en este documento.

“Ariloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo -OR donde R es arilo opcionalmente sustituido, como se define en este documento.

“Ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido” significa un grupo -C(O)R donde R es ariloxi opcionalmente sustituido como se define en este documento.

“Cicloalquilo opcionalmente sustituido” significa un radical cicloalquilo, como se define en este documento, que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, hidroxil, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxi, carboxi éster, cicloalquilo, hidroxialquilo, -C(O)NR^cR^d (donde R^c es hidrógeno, alquilo, hidroxil, o alcoxi y R^d es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -NR^cC(O)R^d (donde R^c es hidrógeno o alquilo y R^d es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y -NHS(O)₂R^e (donde R^e es alquilo, arilo, o heterocicloalquilo).

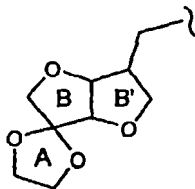
“Cicloalquiloxycarbonilo opcionalmente sustituido” significa un grupo -C(O)OR donde R es cicloalquilo opcionalmente sustituido como se define en este documento.

“Heteroarilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilo, como se define en este documento, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxil, oxo (permitiendo las normas de valencia), carboxi, carboxi éster, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, arilo opcionalmente sustituido, -C(O)NR^cR^d (donde R^c es hidrógeno o alquilo y R^d es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR^cC(O)R^d (donde R^c es hidrógeno o alquilo y R^d es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y -NHS(O)₂R^e (donde R^e es alquilo, arilo, o heteroarilo).

“Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido” significa un anillo heterocicloalquilo, como se define en este documento, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos seleccionados entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxil, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalquiloxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, cicloalquilalquiloxycarbonilo, -C(O)NR^cR^d (donde R^c es hidrógeno o alquilo y R^d es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR^cC(O)R^d (donde R^c es hidrógeno o alquilo y R^d es alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), amino, alquilamino, dialquilamino, y -NHS(O)₂R^e (donde R^e es alquilo, arilo, o heteroarilo).

“Sistema anular unido saturado” se refiere a un sistema anular bicíclico o policíclico que no es aromático. Dicho sistema puede contener instauración aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura central (pero puede tener sustitución aromática en el mismo). Por ejemplo, hexahidro-furo[3,2-b]furano, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indeno, 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, y 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftaleno están todos incluidos en la clase “sistema anular unido saturado”.

“Espiro”, “espirociclilo” o “anillo espiro” se refieren a un anillo que se origina a partir de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, como se representa a continuación, un átomo en el anillo de un sistema anular unido saturado (anillos B y B’), pero no un átomo implicado en la unión, puede ser un átomo compartido entre el sistema anular unido saturado y un espirociclilo (anillo A) unido al mismo.



El “rendimiento” para cada una de las reacciones descritas en este documento se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

“Paciente” para los propósitos de la presente invención incluye seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. Por tanto, los métodos son aplicables tanto para terapia humana como para aplicaciones veterinarias. En una realización específica, el paciente es un mamífero, y en una realización más específica, el paciente es humano.

“Enfermedades o afecciones dependientes de quinasa” se refieren a afecciones patológicas que dependen de la actividad de una o más proteinquinasas. Las quinastas, ya sea directamente o indirectamente, participan en las vías de transducción de señales de una diversidad de actividades celulares incluyendo la proliferación, adhesión, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas con actividades quinasa incluyen el crecimiento tumoral, la neovascularización patológica que da soporte al crecimiento del tumor sólido, y que está asociada con otras enfermedades en las que está implicada la excesiva vascularización local tales como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide, y similares).

Aunque sin el deseo de limitarse a la teoría, las fosfatasa también pueden desempeñar una tarea en las “enfermedades o afecciones dependientes de quinasa” como afines de las quinastas; es decir, las quinastas fosforilan y las fosfatasa desfosforilan, por ejemplo, sustratos proteicos. Por lo tanto, los compuestos de la invención, aunque modulan la actividad quinasa como se describe en este documento, también pueden modular, ya sea directamente o indirectamente, la actividad fosfatasa. Esta modulación adicional, si está presente, puede ser sinérgica (o no) a la actividad de compuestos de la invención hacia una quinasa o familia de quinastas relacionada o interdependiente de otro modo. En cualquier caso, como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades caracterizadas en parte por niveles anormales de proliferación celular (es decir, crecimiento tumoral), muerte celular programada (apoptosis), migración e invasión celular y angiogénesis asociada con el crecimiento tumoral.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” es una cantidad de un compuesto de la invención, que cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la patología y su gravedad, la edad del paciente a tratar, y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarle de forma rutinaria un especialista en la técnica atendiendo a sus conocimientos y a esta descripción.

“Cáncer” se refiere a patologías proliferativas celulares, incluyendo, aunque sin limitación: *Cardiacas*: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; *Pulmonares*: carcinoma broncogénico (de células escamosas, microcítico indiferenciado, macrocítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; *Gastrointestinales*: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); *Del tracto genitourinario*: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transitorias, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatosos, lipoma); *Hepáticas*: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; *Óseas*: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma, tumor de células gigantes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; *Del sistema nervioso*: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma

de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); *Ginecológicas*: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma inclasificado], tumores de células de la granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide [rhabdomyosarcoma embrionario]), trompas de Falopio (carcinoma); *Hematológicas*: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; *Cutáneas*: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevus displásicos en lunares, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y *De las glándulas suprarrenales*: neuroblastoma. Por tanto, la expresión “célula cancerosa” como se proporciona en este documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que tiene la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Puede encontrarse información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora en este documento por referencia o S. M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 ambos cuales se incorpora en este documento por referencia.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico y similares.

Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas cuando se reemplaza un protón ácido presente en el compuesto parental por un ión metálico, tal como sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, sales de aluminio y similares. Las sales preferibles son las sales amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, trometamina, *N*-metilglucamina, resinas de poliamina, y similares. Las bases orgánicas ejemplares son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina, y cafeína.

“Profármaco” se refiere a compuestos que se transforman (típicamente de forma rápida) *in vivo* para producir el compuesto parental de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Los ejemplos comunes incluyen, aunque sin limitación, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que alberga un resto ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, ésteres de alquilo (por ejemplo con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos), donde el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, aunque sin limitación, bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, amidas primarias, y alquilamidas secundarias y terciarias (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos). Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Se proporciona un análisis minucioso de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos cuales se incorporan en este documento por referencia para todos los propósitos.

“Metabolito” se refiere al producto de descomposición o final de un compuesto o su sal producido por metabolismo o biotransformación en el cuerpo animal o humano; por ejemplo, la biotransformación en una molécula más polar tal como por oxidación, reducción, o hidrólisis, o en un conjugado (véase, Goodman y Gilman, “The Pharmacological Basis of Therapeutics” 8ª Ed., Pergamon Press, Gilman *et al.* (eds), 1990 para un análisis de la biotransformación). Como se usa en este documento, el metabolito de un compuesto de la invención o su sal puede ser la forma biológicamente activa del compuesto en el cuerpo. En un ejemplo, puede usarse un profármaco de modo que la forma biológicamente activa, un metabolito, se libere *in vivo*. En otro ejemplo, se descubre causalmente un metabolito biológicamente activo, es decir, no se emprendió un diseño de profármaco *per se*. Los especialistas conocen un ensayo para la actividad de un metabolito de un compuesto de la presente invención a la luz de la presente descripción.

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad, trastorno, o síndrome, como se usa en este documento, incluye (i) prevenir que exista la enfermedad, trastorno, o síndrome en un ser humano, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno, o síndrome no se desarrollen en un animal que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad, trastorno, o síndrome pero que aún no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad, trastorno, o síndrome; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, causar la regresión de la enfermedad, trastorno, o síndrome. Como se sabe en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para el suministro sistémico frente al localizado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la interacción de fármacos y la gravedad de la afección, y podrán averiguarlos los especialistas en la técnica con experimentación rutinaria.

Realizaciones de la invención

En una realización de la invención, R^7 es halo y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. En una realización más específica, R^7 es yodo o bromo. En una realización incluso más específica, R^7 es yodo. Aún más específicamente, el compuesto es uno en el que R^7 es yodo o bromo y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A.

En otra realización de la invención, X es halo y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. En una realización más específica, X es flúor o cloro. En una realización incluso más específica, X es flúor. Aún más específicamente, el compuesto es uno en el que X es flúor o cloro y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A.

En otra realización de la invención, R^7 y X son halo y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. Más específicamente, R^7 es yodo y X es flúor. Incluso más específicamente, el compuesto es uno en el que R^7 es yodo y X es flúor y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A.

En otra realización de la invención, R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. Más específicamente, R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A.

En otra realización de la invención, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde todos los grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

En otra realización de la invención (A1), X y R^7 son halo y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A.

En otra realización (A2), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde R^{10} y R^{12} son independientemente hidrógeno o halo. En una realización más específica, R^{10} y R^{12} son independientemente hidrógeno o flúor. Más específicamente, R^{10} es 3-fluoro y R^{12} es hidrógeno. En otra realización más específica, R^{10} y R^{12} son flúor, más específicamente, 3-fluoro y 4-fluoro, 4-fluoro y 5-fluoro, o 4-fluoro y 6-fluoro.

En otra realización de la invención (A3), el compuesto es uno en el que R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A.

En otra realización (A4), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A en el que X, R^7 , y A son como se definen en el Sumario de la invención; y uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 es halo, nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{NO}_2))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{CN}))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{R}^{25})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})=\text{CH}(\text{NO}_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, y $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$; y los demás R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son como se definen en el Sumario de la invención; o

uno de R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos, R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos, y R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{NOH})$; y los demás R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son como se definen en el Sumario de la invención.

En otra realización más de la invención (A5), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde X, R^7 , y A son como se definen en el Sumario de la invención; y

R^3 es halo, nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})$

ES 2 365 070 T3

($\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b}$), $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{NO}_2))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{CN}))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{R}^{25})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})=\text{CH}(\text{NO}_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, y $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$; y R^4 es como se define en el Sumario de la invención; o

R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{NOH})$; y

R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definen en el Sumario de la invención.

Una realización más específica de la realización A5 es una en la que R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno.

En otra realización de la invención (A6), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde X , R^7 , y A son como se definen en el Sumario de la invención; y

R^3 y R^4 son independientemente halo, nitro, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{NO}_2))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{CN}))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{R}^{25})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})=\text{CH}(\text{NO}_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$, y $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$; o

R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{NOH})$;

R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definen en el Sumario de la invención.

Una realización más específica de la realización A6 es una en la que R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno.

En otra realización de la invención (A7), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde X y R^7 son halo; A es fenileno opcionalmente sustituido con R^{10} y R^{12} donde R^{10} y R^{12} son independientemente hidrógeno o halo; R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno;

R^3 es hidrógeno y R^4 es $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo y $\text{R}^{8'}$ es hidroxilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$, alquenilo, y alquinilo; donde el alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$, y $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$;

o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{NOH})$;

m , $\text{R}^{8'}$, y R^9 son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto de Grupo A; y salvo que se indique otra cosa en esta realización, R^8 y $\text{R}^{8'}$ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A.

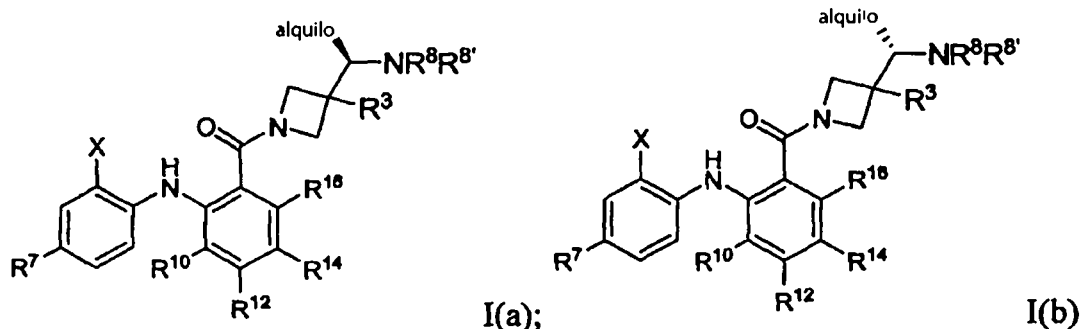
En otra realización de la invención (A8), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, o amino. Más específicamente, R^3 es hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxi, o amino. Incluso más específicamente, R^3 es hidrógeno o hidroxilo. Aún más específicamente, R^3 es hidroxilo.

En una realización más específica de la realización A8, X y R^7 son halo; A es fenileno opcionalmente sustituido con R^{10} y R^{12} donde R^{10} y R^{12} son independientemente hidrógeno o halo; R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y R^4 , es como se define en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A.

Otra realización específica de la invención (A9) es una en la que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, o amino; y R^4 es heterocicloal-

quilo, heteroarilo, o alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$, donde R^8 y $R^{8'}$ y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A.

Otra realización específica de la realización A9 es una en la que R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$, donde R^8 y $R^{8'}$ y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A. Específicamente, el compuesto es de Fórmula I(a) o I(b):



donde R^3 es como se ha definido en A9; X, R^7 , R^8 , $R^{8'}$, R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A.

Otra realización específica de la realización A9 es una en la que R^4 es heterocicloalquilo.

En una realización específica de la realización A9, el compuesto es uno en el que X y R^7 son halo; A es fenileno opcionalmente sustituido con R^{10} y R^{12} donde R^{10} y R^{12} son independientemente hidrógeno o halo; R^3 es hidroxilo; y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$, o R^4 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, y $-NR^8C(O)R^8$; y donde m, R^3 , R^8 , $R^{8'}$, $R^{8''}$, y R^9 son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A.

En otra realización de la invención (A10), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde

R^4 es

a) hidrógeno;

b) $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$;

c) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$;

d) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$;

e) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$;

f) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$;

g) $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$;

h) alquilo;

i) alquilo sustituido con uno o dos $-OR^8$ donde R^8 es hidrógeno, arilo, o alquilo donde el alquilo está sustituido con uno o dos hidroxilo;

j) alquilo sustituido con uno, dos, o tres halo;

k) alquilo sustituido con nitro;

l) alquilo sustituido con $-S(O)_mR^9$ (donde m es 0 y R^9 es arilo);

m) alquilo sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

n) alquenilo;

o) $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con uno o dos $-NR^{30}R^{30'}$, donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido; o alquilo sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido);

p) $-C(O)NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenilo; y $R^{8'}$ es hidrógeno; hidroxilo; alquilo; alquenilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con $-NR^{30}R^{30'}$, donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; o alcoxi opcionalmente sustituido);

q) $-NR^8C(O)OR^{8'}$ (donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo);

r) alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, o alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; y $R^{8'}$ es hidrógeno; hidroxilo; alcoxi; alquilo; alquenilo; alquinilo; alcoxi opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con uno o dos alcoxi; alquilo sustituido con $-NR^{30}R^{30'}$, donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y uno o dos $-NR^{30}R^{30'}$, donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco halo; alquilo sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y un arilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilo; arilo; arilo sustituido con uno o dos hidroxilo; arilo sustituido con uno o dos alcoxi; arilo sustituido con uno o dos halo; arilo sustituido con uno o dos $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo; arilo sustituido con $-NR^{34}SO_2R^{34a}$ donde R^{34} es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y uno o dos hidroxialquilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos alcoxi; cicloalquilo sustituido con carboxi; cicloalquilo sustituido con $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo; alquilo sustituido con $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo; cicloalquilo sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido con alquilo; heterocicloalquilo sustituido con alcocarbonilo; heterocicloalquilo sustituido con arilalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos alcoxi; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxialquilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo, uno o dos alcoxi, y uno o dos hidroxialquilo; alquilo sustituido con ariloxi opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con $-S(O)_nR^{31}$ donde n es 0 y R^{31} es alquilo; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocarbonilo; o alquilo sustituido con $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo);

s) $-NR^8C(O)R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenilo; y $R^{8'}$ es hidrógeno; alquilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con $-NR^{30}R^{30'}$, donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, o alquenilo);

t) cicloalquilo;

u) cicloalquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo;

v) heterocicloalquilo;

w) heterocicloalquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo;

x) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos alquilo;

y) heterocicloalquilo sustituido con $-C(O)OR^8$ donde R^8 es alquilo o alquenilo;

z) alquilo sustituido con $-NR^8C(O)R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y $R^{8'}$ es alquilo; alquenilo; o alquilo sustituido con alcoxi, arilo, y uno, dos, o tres halo);

aa) heteroarilo;

bb) heteroarilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo; alquilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;

cc) alquilo sustituido con $-NR^8S(O)_2R^9$ donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y R^9 es alquilo o alquenilo;

dd) alquilo sustituido con $-NR^8C(O)OR^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo;

ee) alquilo sustituido con un arilo y un $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno; o

ff) alquilo sustituido con uno o dos $-OR^8$ (donde R^8 es hidrógeno) y uno o dos $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno. Incluso más específicamente, R^4 es hidrógeno, $-CH_2N(H)(NHCH_3)$, $-CH_2NHC(=NH)(NH_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHNO_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHCN)$, $-CH_2NHC(=NH)(fenilo)$, $-CH_2NHC(NH_2)=CH(NO_2)$, metilo, etilo, hidroximetilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-2-ilo, *N*-(1-metoxi-prop-2-il)-aminometilo, *N*-(etoxipropil)-aminometilo, *N*-(etoxietil)-aminometilo, *N*-(2,2-dimetoxietil)-aminometilo, *N*-(metoxietil)-aminometilo, *N*-(isopropoxietil)-aminometilo, trifluorometilo, 1-nitro-etilo, 1-metil-1-nitro-etilo, 1-nitro-propilo, 3-metil-1-nitro-butilo, feniltiometilo, alilo, etenilo, 2-metiltio-etilaminometilo, 3-metiltio-propilaminometilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonilaminopropil)-aminometilo, *N*-(1-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1*R*-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1*S*-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1-metoxycarboniletil)-aminometilo, $-NH_2$, $-NH(CH_2)_3CH_3$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2$ (heteroarilo), $-NHCH_2$ (cicloalquilo), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2$ (piperidin-1-ilo), $-C(O)NH$ (fenilo), $-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_3$, azetidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, 3-hidroxi-pirrolidinilmetilo, 2-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, 2*S*-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, 2*R*-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, hidroxipiperidinilmetilo, 4-alquil-piperazinilmetilo, 4-alquil-homopiperazinilmetilo, 4-(heterocicloalquilo)-piperidinilmetilo, 4-(dialquilaminoalquil)-piperazinilmetilo, *N*-hidroxiaminometilo, *N*-metoxiaminometilo, *N*-etoxiaminometilo, *N*-etilaminometilo, 1-(*N*-etil-amino)-etilo, *N,N*-dietilaminometilo, *N,N*-dimetilaminometilo, aminometilo, 1-amino-etilo, 1*R*-amino-etilo, 1*S*-amino-etilo, 1-(metilamino)-etilo, 1-(*N,N*-dimetilamino)-etilo, 1-amino-1-metil-etilo, 1-aminopropilo, 1*S*-aminopropilo, 1*R*-aminopropilo, *N*-(*n*-propil)-aminometilo, *N*-(isopropil)-aminometilo, 2-(*N*-isopropilamino)-etilo, 3-(*N*-isopropilamino)-2-metil-prop-2-ilo, 1-(*N*-etil-amino)-propilo, 1-(*N,N*-dietil-amino)-propilo, 1-aminobutilo, 1-aminoisobutilo, *N*-(2-aminoetil)-aminometilo, *N*-(*n*-butil)-aminometilo, *N*-isobutilaminometilo, *terc*-butilaminometilo, 1-(*terc*-butilamino)-etilo, *sec*-butilaminometilo, *N*-(2-metil-but-3-il)-aminometilo, *N*-(3,3-dimetil-butil)-aminometilo, *N*-(3-metilbut-3-il)-aminometilo, *N*-(2-metilbutil)-aminometilo, *N*-(pent-3-il)-aminometilo, *n*-pentilaminometilo, isopentilaminometilo, *sec*-pentilaminometilo, neopentilaminometilo, *N*-(2,2,4-trimetil-pent-4-il)-aminometilo, *N*-(2-etil-butil)-aminometilo, *N*-alil-aminometilo, 3-metil-but-1-in-3-ilaminometilo, *N*-(2,3-dihidroxipropiloxi)-aminometilo, *N*-ciclopropilaminometilo, *N*-ciclobutilaminometilo, *N*-ciclopentilaminometilo, *N*-ciclopenten-4-ilaminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(3,4-dihidroxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-(1-hidroximetil-ciclopent-1-il)-aminometilo, *N*-(2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-aminometilo, *N*-(1(*R,S*)-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1-carboxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-ciclohexilaminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, *N*-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, 1-[*N*-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-etilo, 1-[*N*-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-etilo, *N*-(1(*R*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*S*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(1-hidroximetil-ciclohexil)-aminometilo, *N*-(2-ciclohexil-ciclohexil)-aminometilo, *N*-{(2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidroxi-6-metoxi-tetrahidro-2*H*-piran-5-il}-aminometilo, *N*-(cicloheptil)-aminometilo, *N*-(ciclooctil)-aminometilo, [(1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-tríciclo[3.3.1.1-3,7]-dec-2-ilamino]metilo, *N*-[1-(ciclopropilaminocarbonil)-ciclopentil]-aminometilo, $-CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH$ (ciclohexilo), $-CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH(CH_2CH_3)$, *N*-(1-benzoiloxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(ciclopropilmetil)-aminometilo, *N*-(ciclohexilmetil)-aminometilo, *N*-(1-ciclohexiletil)-aminometilo, *N*-(imidazolil)-aminometilo, *N*-(1,3,5-triazinil)-aminometilo, *N*-(5-hidroxi-pirazol-3-il)-aminometilo, *N*-(5-metil-pirazol-3-il)-aminometilo, *N*-(bencimidazolil)-aminometilo, *N*-(pirimidin-2-il)-aminometilo, *N*-(piridin-2-il)-aminometilo, *N*-(piridin-3-il)-aminometilo, *N*-(piridin-4-il)-aminometilo, *N*-indan-1-ilaminometilo, *N*-indan-2-il-aminometilo, fenilaminometilo, *N*-(2-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(4-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(2-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(3-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(4-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(2-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(3-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(4-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(2-clorofenil)-aminometilo, *N*-(3-clorofenil)-aminometilo, *N*-(4-clorofenil)-aminometilo, *N*-(3-metilcarbonilamino-fenil)-aminometilo, *N*-(4-metilcarbonilamino-fenil)-aminometilo, *N*-(2-aminofenil)-aminometilo, *N*-(3-aminofenil)-aminometilo, *N*-(4-aminofenil)-aminometilo, *N*-(2-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(3-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(4-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-aminometilo, *N*-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-aminometilo, *N*-(bencil)-aminometilo, *N*-(2-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(4-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(2-(*N*-metilpiperazin-1-il)-fenilmetil)-aminometilo, *N*-(4-alquil-fenil)-aminometilo, *N*-(1-hidroxi-3-fenil-prop-2-il)-aminometilo, *N*-(pirrolidin-2-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-alquil-pirrolidinilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-alquil-pirrolidiniletil)-aminometilo, *N*-(pirrolidinilpropil)-aminometilo, *N*-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-aminometilo, *N*-(tetrahidrofuranylmetil)-aminometilo, *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(tetrahidro-2*H*-piraniletil)-aminometilo, *N*-(piperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilpiperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-*terc*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-5-ilmetil)-aminometilo, *N*-[2-(imidazol-4-il)-etil]-aminometilo, *N*-[3-(imidazolil)-propil]-aminometilo, *N*-(piridin-3-iletil)-aminometilo, *N*-(piridin-4-iletil)-aminometilo, *N*-(tien-2-iletil)-aminometilo, *N*-(furan-2-iletil)-aminometilo, *N*-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)-aminometilo, *N*-(2-indolin-3-iletil)-aminometilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)-etilaminometilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)-1-metil-etilaminometilo, 3-aminopropilaminometilo, 3-(*N,N*-dimetilamino)-propilaminometilo, 3-(*N,N*-dietilamino)-propilaminometilo, *N*-(*N,N*-diisopropilaminoetil)-aminometilo, *N*-(*N,N*-dimetilaminobutil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxipropil)-aminometilo, *N*-(2-hidroxipropil)-aminometilo, *N*-(1,2-dihidroxipropil)-aminometilo, *N*-(1-amino-2-hidroxi-prop-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-etoxicar-

ES 2 365 070 T3

bonil-piperidin-4-il)-aminometilo, *N*-(*N*-bencilpiperidin-4-il)-aminometilo, *N*-(homopiperidin-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-bencilpirrolidin-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-etilpiperidin-3-il)-aminometilo, 2,2,2-trifluoroetilaminometilo, 3,3,3-trifluoropropilaminometilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilaminometilo, -CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂NH(CH₂CH₂OH), -CH₂NH(CH₂CH₂CH₂OH), -CH₂N(CH₃)(*N*-metil-pirrolidin-3-ilo), -CH₂NH(C(CH₃)₂CH₂OH), -NHC(O)CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, -NHC(O)CH₂NH(CH₃), -NHC(O)H, -NHC(O)CH₂CH(OH)CH₂OH, -NHC(O)CH₂NH₂, -NHC(O)CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHC(O)CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHC(O)CH₂(4-alquil-piperazinilo), -NHC(O)CH₂(piperidinilo), *N*-(feniloxietil)-aminometilo, ciclopentilo, 1-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclopentilo, *cis*-2-amino-ciclopentilo, *trans*-2-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-hidroxi-ciclohexilo, *cis*-2-hidroxi-ciclohexilo, *trans*-2-hidroxi-ciclohexilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclohexilo, *cis*-2-amino-ciclohexilo, *trans*-2-amino-ciclohexilo, azetidin-3-ilo, pirrolidinilo, *N*-alquil-pirrolidinilo, 3-(dialquilamino)-pirrolidinilo, piperidinilo, 2-metil-piperidin-6-ilo, *N*-*terc*-butoxicarbonilpiperidin-2-ilo, piperazinilo, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -CH(CH₃)NHC(O)C(OCH₃)(CF₃)fenilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, *N*-metil-imidazol-2-ilo, 5-metil-imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 2-aminopirimidin-3-ilo, piridinilo, bencimidazolilo, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-2-ilmetilo, triazolilmetilo, (5-amino-3-metilpirazol-1-il)-metilo, fenoximetilo, metilsulfonilaminometilo, 1-(metoxicarbonilamino)-etilo, 1-amino-1-fenil-metilo, o 1-amino-3-hidroxi-propilo.

Una realización más específica de la realización A10 es una en la que X y R⁷ son halo; A es fenileno opcionalmente sustituido con R¹⁰ y R¹² donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y R³ es hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, o amino.

Una realización más específica de la realización A10 es una en la que R³ es hidrógeno y R⁴ es

a) hidrógeno;

b) -NR⁸R^{8*} (donde R⁸ y R^{8*} son independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; alquilo sustituido con uno o dos hidroxi; alquilo sustituido con uno o dos -NR³⁰R^{30*} donde R³⁰ y R^{30*} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido; o alquilo sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido);

c) -C(O)NR⁸R^{8*} (donde R⁸ es hidrógeno, alquilo, o alqueno; y R^{8*} es hidrógeno; hidroxi; alquilo; alqueno; alquilo sustituido con uno o dos hidroxi; alquilo sustituido con heterocicloalquilo; alquilo sustituido con -NR³⁰R^{30*} donde R³⁰ y R^{30*} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; o alcoxi opcionalmente sustituido);

d) -NR⁸C(O)OR^{8*} (donde R⁸ y R^{8*} son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno);

e) -NR⁸C(O)R^{8*} (donde R⁸ es hidrógeno, alquilo, o alqueno; y R^{8*} es hidrógeno; alquilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxi; alquilo sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con -NR³⁰R^{30*} donde R³⁰ y R^{30*} son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, o alqueno);

f) alquilo;

g) alquilo sustituido con uno o dos -OR⁸ (donde R⁸ es hidrógeno);

h) alquilo sustituido con -NR⁸R^{8*} (donde R⁸ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, o alquilo sustituido con uno o dos hidroxi; y R^{8*} es hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; alquilo sustituido con uno o dos hidroxi; heterocicloalquilo sustituido con alquilo; o alquilo sustituido con -NR³⁰R^{30*} donde R³⁰ y R^{30*} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo);

i) heterocicloalquilo; o

j) heterocicloalquilo sustituido con -NR⁸R^{8*} (donde R⁸ y R^{8*} son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno).

Incluso más específicamente, R³ es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno, hidroximetilo, -NH₂, -NH(CH₂)₃CH₃, -NHCH₃, -NH(CH₂CH₃), -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂CH₂NH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂(piridin-2-ilo), -NHCH₂(ciclopropilo), -NHCH₂(ciclopentilo), -NHCH₂(ciclohexilo), -C(O)NHOH, -C(O)NH(OCH₂CH(OH)CH₂OH), -C(O)NH(CH₂)₃CH₃, -C(O)NHCH₂CH=CH₂, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂OH, -C(O)NHCH₂CH(OH)CH₂OH, -C(O)NHCH₂CH₂(piperidin-1-ilo), -C(O)NH(fenilo), -C(O)NHCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, *N*-(isopropil)-aminometilo, *N,N*-dimetilaminometilo, *N*-(2-aminoetil)-aminometilo, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂NH₂, -NHC(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, -NHC(O)CH₂NH(CH₃), -NHC(O)H, -NHC(O)CH₂CH(OH)CH₂OH, -NHC(O)CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHC(O)CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -NHC(O)CH₂(4-alquil-piperazinilo), -NHC(O)CH₂(piperidinilo), pirrolidinilo, 3-(dialquilamino)-pirrolidinilo, piperidinilo, 2-metil-piperidin-6-ilo, *N*-metilpiperidin-2-ilo, o piperazin-2-ilo.

ES 2 365 070 T3

Una realización más específica de la realización A10 es una en la que R^3 es alcoxi y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo). Más específicamente, R^3 es metoxi y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo).

5 Una realización más específica de la realización A10 es una en la que R^3 es halo y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo). Más específicamente, R^3 es fluoro y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo).

10 Una realización más específica de la realización A10 es una en la que R^3 es amino y R^4 es alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo).

Una realización más específica de la realización A10 es una en la que R^3 es hidroxilo y R^4 es

a) hidrógeno;

15 b) $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$;

c) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$;

20 d) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$;

e) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$;

25 f) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$;

g) $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$;

h) alquilo;

30 i) alquenilo;

j) alquilo sustituido con uno o dos $-OR^8$ donde R^8 es hidrógeno, arilo, o alquilo donde el alquilo está sustituido con uno o dos hidroxilo;

35 k) alquilo sustituido con uno, dos, o tres halo;

l) alquilo sustituido con nitro;

40 m) alquilo sustituido con $-S(O)_mR^9$ (donde m es 0 y R^9 es arilo);

n) alquilo sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o) alquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, o alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; y $R^{8'}$ es hidrógeno; hidroxilo; alcoxi; alquilo; alquenilo; alquinilo; alcoxi opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; alquilo sustituido con $-NR^{30}R^{30'}$ donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y uno o dos $-NR^{30}R^{30'}$ donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo; heterocicloalquilo sustituido con alquilo, alcocarbonilo, o arilalquilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco halo; alquilo sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con arilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y un arilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido; heteroarilo; arilo; arilo sustituido con uno o dos hidroxilo; arilo sustituido con uno o dos alcoxi; arilo sustituido con uno o dos halo; arilo sustituido con uno o dos $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo; arilo sustituido con $-NR^{34}SO_2R^{34a}$ donde R^{34} es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo y uno o dos hidroxialquilo; cicloalquilo sustituido con uno o dos alcoxi; cicloalquilo sustituido con carboxi; cicloalquilo sustituido con $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo; cicloalquilo sustituido con cicloalquilo opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos alcoxi; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxialquilo; heterocicloalquilo sustituido con uno o dos hidroxilo, uno o dos alcoxi, y uno o dos hidroxialquilo; alquilo sustituido con $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo; alquilo sustituido con ariloxi opcionalmente sustituido; alquilo sustituido con $-S(O)_nR^{31}$ donde n es 0 y R^{31} es alquilo; alquilo sustituido con carboxi; alquilo sustituido con alcocarbonilo; o alquilo sustituido con $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo);

65 p) heterocicloalquilo;

ES 2 365 070 T3

- q) $-C(O)NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenilo; y $R^{8'}$ es hidrógeno; alquilo; alquilo; alquenilo; o está sustituido con uno o dos hidroxilo);
- r) alquilo sustituido con $-NR^8C(O)R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y $R^{8'}$ es alquilo; alquenilo; o alquilo sustituido con alcoxi, arilo, y uno, dos, o tres halo);
- s) cicloalquilo;
- t) cicloalquilo sustituido con $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo;
- u) cicloalquilo sustituido con $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquilo, o cicloalquilo;
- v) heterocicloalquilo;
- w) heterocicloalquilo sustituido con uno o dos alquilo;
- x) heterocicloalquilo sustituido con $-C(O)OR^8$ donde R^8 es alquilo o alquenilo;
- y) heteroarilo;
- z) heteroarilo opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo;
- aa) alquilo sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;
- bb) alquilo sustituido con $-NR^8S(O)_2R^9$ donde R^8 es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y R^9 es alquilo o alquenilo;
- cc) alquilo sustituido con $-NR^8C(O)OR^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo;
- dd) alquilo sustituido con un arilo y un $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo; o
- ee) alquilo sustituido con uno o dos $-OR^8$ (donde R^8 es hidrógeno) y uno o dos $-NR^8R^{8'}$ donde R^8 y $R^{8'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo. Incluso más específicamente, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno, $-CH_2N(H)(NHCH_3)$, $-CH_2NHC(=NH)(NH_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHNO_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHCN)$, $-CH_2NHC(=NH)$ (fenilo), $-CH_2NHC(NH_2)=CH(NO_2)$, metilo, etilo, hidroximetilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-2-ilo, *N*-(1-metoxi-prop-2-il)-aminometilo, *N*-(etoxipropil)-aminometilo, *N*-(etoxietil)-aminometilo, *N*-(2,2-dimetoxietil)-aminometilo, *N*-(metoxietil)-aminometilo, *N*-(isopropoxietil)-aminometilo, trifluorometilo, 1-nitro-etilo, 1-metil-1-nitro-etilo, 1-nitro-propilo, 3-metil-1-nitro-butilo, feniltioetil, alilo, etenilo, 2-metiltio-etilaminometilo, 3-metiltio-propilaminometilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonilaminopropil)-aminometilo, *N*-(1-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1*R*-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1*S*-carboxietil)-aminometilo, *N*-(1-metoxycarboniletil)-aminometilo, azetidilmetilo, pirrolidinilmetilo, 3-hidroxi-pirrolidinilmetilo, 2-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, 2*S*-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, 2*R*-(metoximetil)-pirrolidinilmetilo, morfolinilmetilo, 4-hidroxipiperidinilmetilo, 4-metil-piperazinilmetilo, 4-metil-homopiperazinilmetilo, 4-(piperidinil)-piperidinilmetilo, 4-[2-(*N,N*-dietilamino)-etil]-piperazinilmetilo, *N*-hidroxiaminometilo, *N*-metoxiaminometilo, *N*-etoxiaminometilo, *N*-etilaminometilo, 1-(*N*-etil-amino)-etilo, *N,N*-dietilaminometilo, *N,N*-dimetilaminometilo, aminometilo, 1-amino-etilo, 1*R*-amino-etilo, 1*S*-amino-etilo, 1-(metilamino)-etilo, 1-(*N,N*-dimetilamino)-etilo, 1-amino-1-metil-etilo, 1-aminopropilo, 1*S*-aminopropilo, 1*R*-aminopropilo, *N*-(*n*-propil)-aminometilo, *N*-(isopropil)-aminometilo, 2-(*N*-isopropilamino)-etilo, 3-(*N*-isopropilamino)-2-metil-prop-2-ilo, 1-(*N*-etil-amino)-propilo, 1-(*N,N*-dietil-amino)-propilo, 1-aminobutilo, 1-amino-isobutilo, *N*-(*n*-butil)-aminometilo, *N*-isobutilaminometilo, *terc*-butilaminometilo, 1-(*terc*-butilamino)-etilo, *sec*-butilaminometilo, *N*-(2-metil-but-3-il)-aminometilo, *N*-(3,3-dimetil-butil)-aminometilo, *N*-(3-metilbut-3-il)-aminometilo, *N*-(2-metilbutil)-aminometilo, *N*-(pent-3-il)-aminometilo, *n*-pentilaminometilo, isopentilaminometilo, *sec*-pentilaminometilo, neopentilaminometilo, *N*-(2,2,4-trimetil-pent-4-il)-aminometilo, *N*-(2-etil-butil)-aminometilo, *N*-alil-aminometilo, 3-metil-but-1-in-3-ilaminometilo, *N*-(2,3-dihidroxipropiloxi)-aminometilo, *N*-ciclopropilaminometilo, *N*-ciclopentilaminometilo, *N*-ciclopenten-4-ilaminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-hidroxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-hidroxi-1-metil-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(3,4-dihidroxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-(1-hidroximetil-ciclopent-1-il)-aminometilo, *N*-(2,3-dihidroxi-4-hidroximetil-ciclopentil)-aminometilo, *N*-(1(*R,S*)-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*S*-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1*R*-metoxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-(1-carboxi-ciclopentil)-aminometilo, *N*-ciclohexilaminometilo, *N*-(1(*R,S*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*R*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(1(*S*)-hidroxi-ciclohex-2-il)-aminometilo, *N*-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, *N*-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-aminometilo, 1-[*N*-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-etilo, 1-[*N*-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-etilo, *N*-(1-hidroximetil-ciclohexil)-aminometilo, *N*-(2-ciclohexil-ciclohexil)-aminometilo, *N*-{2(*R,S*),3(*R,S*),4(*R,S*),6(*R,S*))-2-(hidroximetil)-3,4-dihidroxi-6-metoxi-tetrahydro-2*H*-piran-5-il}-aminometilo, *N*-(cicloheptil)-aminometilo, *N*-(ciclooctil)-aminometilo, [(1*r*,3*r*,5*R*,7*R*)-tríciclo[3.3.1.1~3,7~]dec-2-ilamino]metilo, *N*-(1-benciloxi-ciclopent-2-il)-aminometilo, *N*-[1-(ciclopropilaminocarbonil)-ciclopentil]-aminometilo, $-CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH$ (ciclohexilo), $-CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH(CH_2CH_3)$, *N*-(ciclopropilmetil)-aminometilo, *N*-(ciclohexil-

metil)-aminometilo, *N*-(1-ciclohexilet)-aminometilo, *N*-(imidazolil)-aminometilo, *N*-(1,3,5-triazinil)-aminometilo, *N*-(5-hidroxi-pirazol-3-il)-aminometilo, *N*-(5-metil-pirazol-3-il)-aminometilo, *N*-(bencimidazolil)-aminometilo, *N*-(pirimidin-2-il)-aminometilo, *N*-(piridin-2-il)-aminometilo, *N*-(piridin-3-il)-aminometilo, *N*-(piridin-4-il)-aminometilo, *N*-indan-1-il-aminometilo, *N*-indan-2-il-aminometilo, fenilaminometilo, *N*-(2-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(4-hidroxifenil)-aminometilo, *N*-(2-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(3-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(4-metoxifenil)-aminometilo, *N*-(2-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(3-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(4-fluorofenil)-aminometilo, *N*-(2-clorofenil)-aminometilo, *N*-(3-clorofenil)-aminometilo, *N*-(4-clorofenil)-aminometilo, *N*-(3-metilcarbonilamino-fenil)-aminometilo, *N*-(4-metilcarbonilamino-fenil)-aminometilo, *N*-(2-aminofenil)-aminometilo, *N*-(3-aminofenil)-aminometilo, *N*-(4-aminofenil)-aminometilo, *N*-(2-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(3-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(4-metilsulfonilaminofenil)-aminometilo, *N*-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-aminometilo, *N*-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-aminometilo, *N*-(bencil)-aminometilo, *N*-(2-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(3-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(4-hidroxifenilmetil)-aminometilo, *N*-(2-(*N*-metilpiperazin-1-il)-fenilmetil)-aminometilo, *N*-(4-metil-fenetil)-aminometilo, *N*-(1-hidroxi-3-fenil-prop-2-il)-aminometilo, *N*-(pirrolidin-2-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-etil-pirrolidinilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metil-pirrolidin-2-ilet)-aminometilo, *N*-(pirrolidinilpropil)-aminometilo, *N*-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-aminometilo, *N*-(tetrahidrofuranoilmetil)-aminometilo, *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(tetrahidro-2*H*-piranilet)-aminometilo, *N*-(piperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilpiperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-5-ilmetil)-aminometilo, *N*-(*N*-metilimidazol-4-ilmetil)-aminometilo, *N*-[2-(imidazol-4-il)-etil]-aminometilo, *N*-[3-(imidazolil)-propil]-aminometilo, *N*-(piridin-3-ilet)-aminometilo, *N*-(piridin-4-ilet)-aminometilo, *N*-(tien-2-ilet)-aminometilo, *N*-(furan-2-ilet)-aminometilo, *N*-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil)-aminometilo, *N*-(2-indolin-3-ilet)-aminometilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)-etilaminometilo, 2-(*N,N*-dimetilamino)-1-metil-etilaminometilo, 3-aminopropilaminometilo, 3-(*N,N*-dimetilamino)-propilaminometilo, 3-(*N,N*-dietilamino)-propilaminometilo, *N*-(*N,N*-diisopropilaminoetil)-aminometilo, *N*-(*N,N*-dimetilaminobutil)-aminometilo, 3-hidroxipropilaminometilo, *N*-(1,2-dihidroxipropil)-aminometilo, *N*-(1-amino-2-hidroxi-prop-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-etoxicarbonil-piperidin-4-il)-aminometilo, *N*-(*N*-bencilpiperidin-4-il)-aminometilo, *N*-(homopiperidin-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-bencilpirrolidin-3-il)-aminometilo, *N*-(*N*-etilpiperidin-3-il)-aminometilo, 2,2,2-trifluoroetilaminometilo, 3,3,3-trifluoropropilaminometilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilaminometilo, -CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂NH(CH₂CH₂CH₂OH), -CH₂NH(C(CH₃)₂CH₂OH), -CH₂N(CH₃)(*N*-metil-pirrolidin-3-ilo), -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₂CH=CH₂, -C(O)NHCH₂CH(OH)CH₂OH, *N*-(feniloxietil)-aminometilo, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH(CH₃)NHC(O)CH₃, -CH(CH₃)NHC(O)C(OCH₃)(CF₃)fenilo, ciclopentilo, 1-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclopentilo, *cis*-2-amino-ciclopentilo, *trans*-2-amino-ciclopentilo, (*cis,trans*)-2-hidroxi-ciclohexilo, *cis*-2-hidroxi-ciclohexilo, *trans*-2-hidroxi-ciclohexilo, (*cis,trans*)-2-amino-ciclohexilo, *cis*-2-amino-ciclohexilo, *trans*-2-amino-ciclohexilo, azetidin-3-ilo, pirrolidinilo, *N*-metil-pirrolidin-2-ilo, *N*-etil-pirrolidin-2-ilo, 3-(dimetilamino)-pirrolidinilo, piperidinilo, 2-metil-piperidin-6-ilo, *N*-metilpiperidin-2-ilo, *N*-terc-butoxicarbonilpiperidin-2-ilo, piperazin-2-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, *N*-metil-imidazol-2-ilo, 5-metil-imidazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 2-aminopirimidin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, bencimidazolilo, imidazol-1-ilmetilo, imidazol-2-ilmetilo, triazol-1-ilmetilo, (5-amino-3-metil-pirazol-3-il)-metilo, fenoximetilo, 2-hidroxietiloximetilo, metilsulfonilaminometilo, 1-(metoxicarbonilamino)-etilo, 1-amino-1-fenil-metilo, o 1-amino-3-hidroxi-propilo.

Otra realización específica de la invención (A11) es una en la que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH). Más específicamente, X y R⁷ son halo; A es fenileno opcionalmente sustituido con R¹⁰ y R¹² donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH).

Otra realización específica de la invención (A12) es una en la que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde X y R⁷ son halo; A es fenileno opcionalmente sustituido con R¹⁰ y R¹² donde R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno o halo; y R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

Otra realización específica de la invención (A13) es una en la que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde A es fenileno.

Otra realización específica de la invención (A14) es una en la que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde R¹ es hidrógeno y R² es alquilo sustituido con -NR⁸R^{8'}, donde R⁸ y R^{8'} y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A.

Otra realización específica de la invención (A15) es una en la que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo A donde A es fenileno; R⁷ es yodo o bromo; X es fluoro o cloro; y R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; y R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o fluoro. Más específicamente, R¹⁰ es 3-fluoro y R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son hidrógeno o halo; R¹⁰ es 3-fluoro, R¹² es 4-fluoro, y R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno; R¹⁰ es 4-fluoro, R¹² es 5-fluoro, y R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno; R¹⁰ es 4-fluoro, R¹² es 6-fluoro, y R¹⁴ y R¹⁶ son hidrógeno; o R¹² es 4-fluoro y R¹⁰, R¹⁴, y R¹⁶ son hidrógeno.

Otra realización de la invención es un compuesto de Fórmula seleccionado entre el Grupo A donde R³ es hidroxilo y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido

con alquilo. Específicamente, R^3 es hidroxilo y R^4 es heterocicloalquilo o alquilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8*}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y R^{8*} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo).

5 En otra realización de la invención (B1) el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo B donde todos los grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

En otra realización de la invención (B2), X y R^7 son halo; y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Específicamente, X es fluoro o cloro y R^7 es yodo o bromo.

10 En otra realización de la invención (B3), el compuesto se selecciona entre el Grupo B donde R^3 es halo, nitro, $-NR^8R^{8*}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8*}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^{8*}$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^{8*}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25a})(NO_2)$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^{8*}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^{8*}$, $-NR^8C(O)R^{8*}$ y R^4 es como se define en el Sumario de la invención; o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$; y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y X y R^7 son halo.

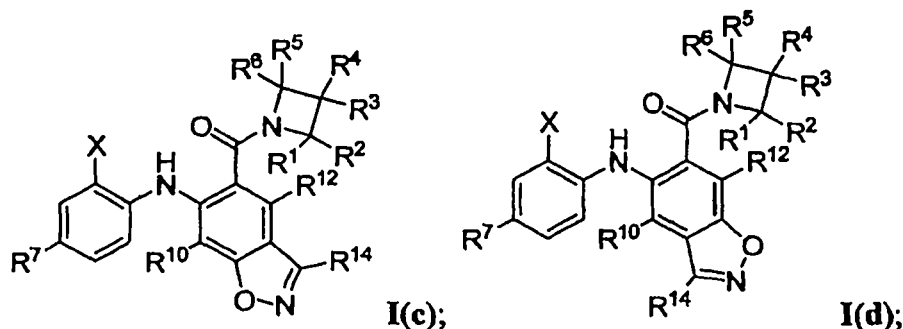
25 En otra realización de la invención (B4), el compuesto se selecciona entre el Grupo B donde R^3 y R^4 son independientemente halo, nitro, $-NR^8R^{8*}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8*}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^{8*}$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^{8*}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25a})(NO_2)$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^{8*}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^{8*}$; o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$; y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno; y X y R^7 son halo.

40 En otra realización de la invención (B5), A es heteroarileno seleccionado entre tien-diilo, benzo[*d*]isoxazol-diilo, benzo[*d*]isotiazol-diilo, 1*H*-indazol-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es como se define en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B), benzo[*d*]oxazol-diilo, benzo[*d*]tiazol-diilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es como se define en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B), imidazo[1,2-*a*]piridin-diilo, cinolin-diilo, quinolin-diilo, piridin-diilo, 1-oxido-piridin-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-diilo, y 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-diilo; y A además está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro grupos seleccionados entre R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} donde R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, A se selecciona entre tien-3,4-diilo, benzo[*d*]isoxazol-5,6-diilo, benzo[*d*]isotiazol-5,6-diilo, 1*H*-indazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alqueno), benzo[*d*]oxazol-5,6-diilo, benzo[*d*]tiazol-5,6-diilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alqueno), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alqueno), imidazo[1,2-*a*]piridin-5,6-diilo, cinolin-6,7-diilo, quinolin-6,7-diilo, piridin-3,4-diilo, 1-oxido-piridin-3,4-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6,7-diilo, y 2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,7-diilo.

55 En otra realización de la invención (B6), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo B donde A es tien-diilo y X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , y R^{12} son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente A es tien-3,4-diilo; R^{10} y R^{12} son hidrógeno; X y R^7 son halo; y R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno. Incluso más específicamente, X es fluoro o cloro; R^7 es yodo o bromo; R^3 es hidrógeno o hidroxilo; y R^4 es $-NR^8R^{8*}$ (donde R^8 y R^{8*} son independientemente hidrógeno o alquilo), heterocicloalquilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo), o alquilo donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8*}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y R^{8*} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo).

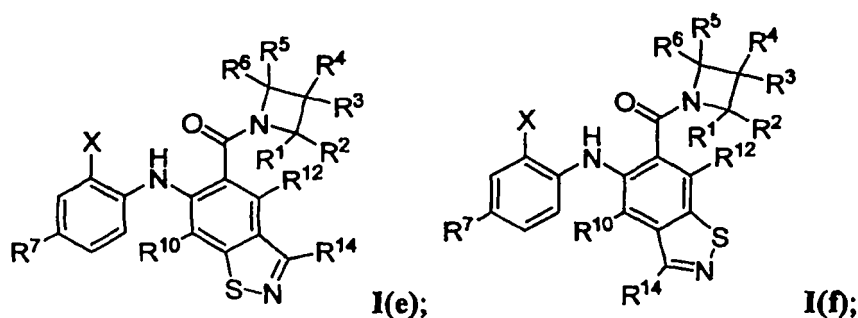
65

En otra realización (B7), el compuesto es de Fórmula I(c) o I(d)



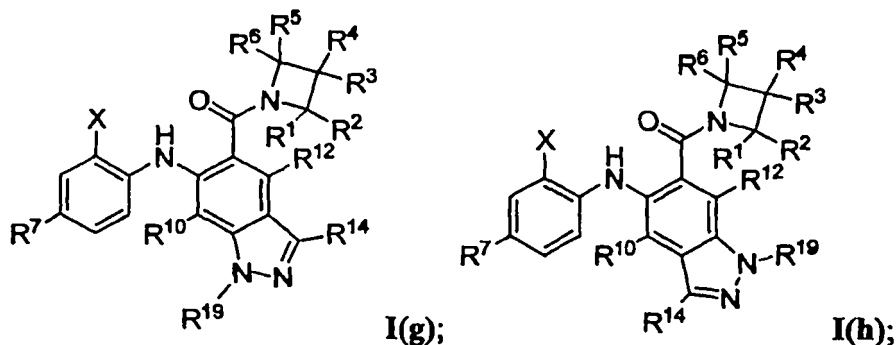
donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. Incluso más específicamente, X es fluoro o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o fluoro; R¹² es hidrógeno; R¹⁴ es hidrógeno o alquilo; y R³ es hidroxilo. Aún más específicamente, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-(3,4-*cis*-dihidroxil-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-*cis*-dihidroxil-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-*cis*-dihidroxil-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (B8), el compuesto es de Fórmula I(e) o I(f):



donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. Incluso más específicamente, X es fluoro o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o fluoro; R¹² y R¹⁴ son hidrógeno; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo.

En otra realización de la invención (B9), el compuesto es de Fórmula I(g) o I(h):



donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁹ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

En una realización más específica de la realización B9, el compuesto es de fórmula I(g) o I(h) donde

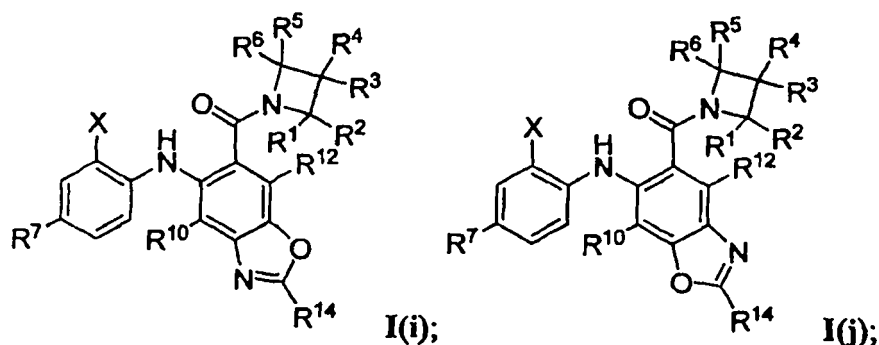
R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR⁸, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, y -NR⁸C(O)R^{8'}; y R⁴ es como se define en el Sumario de la invención; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y

todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

En una realización más específica de la realización B9, el compuesto es de fórmula I(g) o I(h) donde R³ es hidroxilo y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

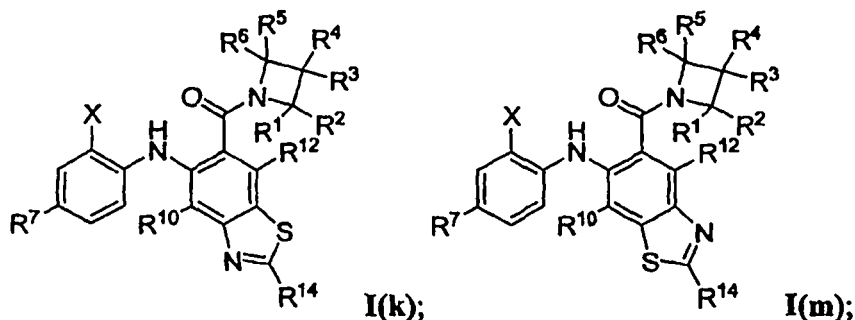
En una realización más específica de la realización B9, el compuesto es de fórmula I(g) o I(h) donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; y R¹⁹ es hidrógeno o metilo. Incluso más específicamente, X es flúor o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o flúor; R¹² y R¹⁴ son hidrógeno; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo.

En otra realización de la invención (B10), el compuesto es de Fórmula I(i) o I(j):



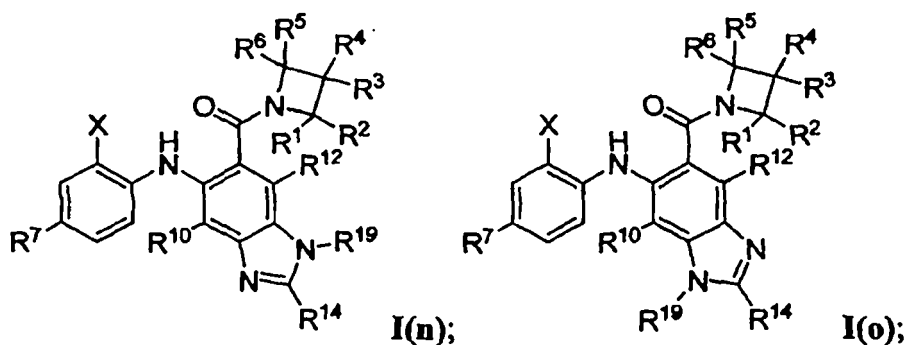
donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. Incluso más específicamente, X es fluoro o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o fluoro; R¹² y R¹⁴ son hidrógeno; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo.

En otra realización de la invención (B11), el compuesto es de Fórmula I(k) o I(m):



donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. Incluso más específicamente, X es fluoro o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o fluoro; R¹² y R¹⁴ son hidrógeno; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo.

En otra realización de la invención (B12), el compuesto es de Fórmula I(n) o I(o):



donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁹ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

En una realización más específica de la realización B12, el compuesto es de fórmula I(n) o I(o) donde R⁷ es halo o alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R⁷ es yodo o bromo.

En una realización más específica de la realización B12, el compuesto es de fórmula I(n) o I(o) donde X es halo, haloalquilo, o haloalcoxi; y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, X es halo. Incluso más específicamente, X es fluoro o cloro.

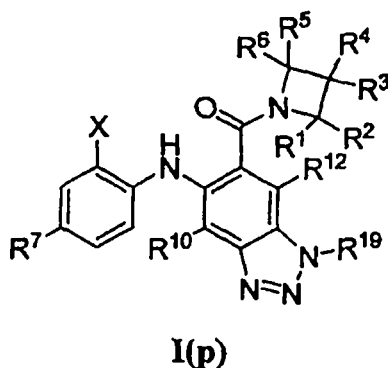
En una realización más específica de la realización B12, el compuesto es de fórmula I(n) o I(o) donde

R^3 es halo, nitro, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^{8'}$; y R^4 es como se define en el Sumario de la invención; o

R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$; y salvo que se indique otra cosa, R^8 y $R^{8'}$ son como se definen en el Sumario de la invención; y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

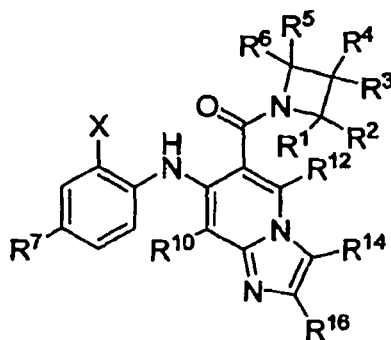
En una realización más específica de la realización B12, el compuesto es de fórmula I(n) o I(o) donde R^{19} es alquilo; R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^3 y R^4 son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R^{10} , R^{12} , y R^{14} son independientemente hidrógeno o halo. Incluso más específicamente, R^{19} es metilo; X es flúor o cloro y R^7 es yodo o bromo; R^{10} es hidrógeno o flúor; R^{12} y R^{14} son hidrógeno; y R^3 es hidroxilo. Aún más específicamente, R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (B13), el compuesto es de Fórmula I(p):



donde X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{12} , y R^{19} son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^3 y R^4 son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R^{10} y R^{12} son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. Incluso más específicamente, X es flúor o cloro; R^7 es yodo o bromo; R^{10} es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o flúor; R^{12} es hidrógeno; R^{19} es hidrógeno o alquilo, más específicamente hidrógeno o metilo; R^3 es hidroxilo. Incluso más específicamente, R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (B14), el compuesto es de Fórmula I(q):



I(q)

donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

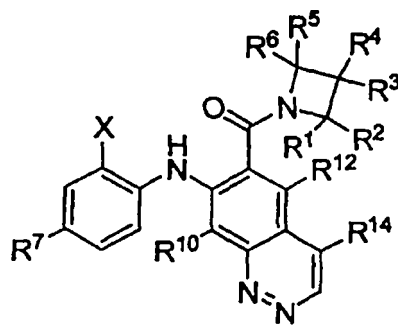
En una realización más específica de la realización B14, el compuesto es de fórmula I(q) donde

R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, y -NR⁸C(O)R^{8'}; y R⁴ es como se define en el Sumario de la invención; o

R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

En una realización más específica de la realización B14, el compuesto es de fórmula I(q) donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o halo. Incluso más específicamente, R¹⁰ es halo y R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son hidrógeno. Incluso más específicamente, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es cloro; y R³ es hidroxilo. Incluso más específicamente, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

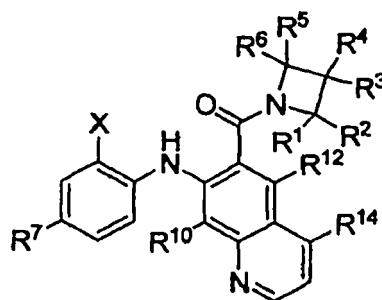
En otra realización de la invención (B15), el compuesto es de Fórmula I(r):



I(r)

donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; y R¹⁴ es hidrógeno, halo, alquilo, o amino. Incluso más específicamente, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o flúor; R¹² es hidrógeno; R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, o amino, más específicamente hidrógeno, metilo, o amino; R³ es hidroxilo. Incluso más específicamente, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

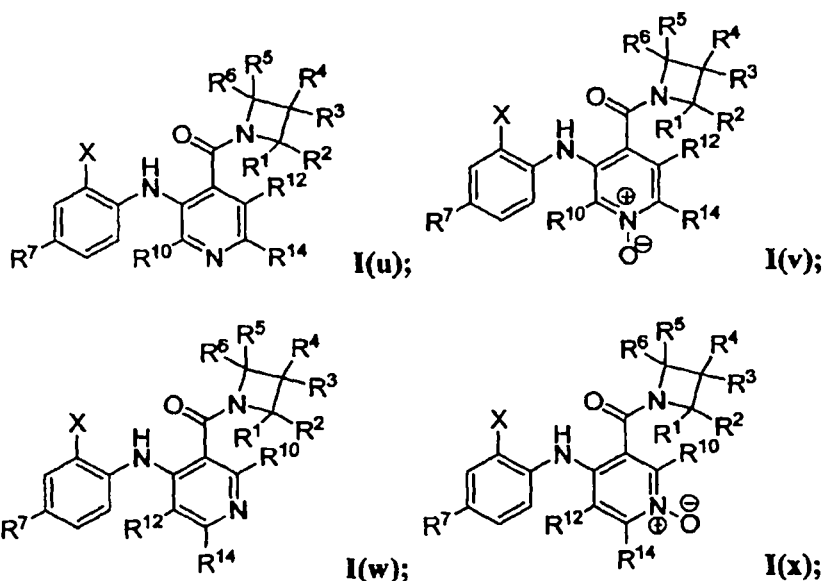
En otra realización de la invención (B16), el compuesto es de Fórmula I(s):



I(s)

donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Más específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ y R⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; y R¹⁴ es hidrógeno, halo, alquilo, o amino. Incluso más específicamente, X es flúor o cloro y R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o flúor; R¹² es hidrógeno; R¹⁴ es hidrógeno, metilo, o amino; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo.

En otra realización de la invención (B18), el compuesto es de Fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x):



donde X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹² y R¹⁴ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

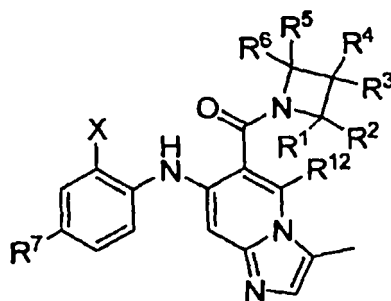
En una realización más específica de la realización B18, el compuesto es de fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x) donde R^3 es halo, nitro, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, y $-NR^8C(O)R^8$; y R^4 es como se define en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B; o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$; y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

En una realización más específica de la realización B18, el compuesto es de fórmula I(t), I(u), I(v), o I(w) donde R^3 y R^4 son independientemente halo, nitro, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^8$, y $-NR^8C(O)R^8$; o R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$; y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B.

En una realización más específica de la realización B18, el compuesto es de fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x) donde R^4 es heterocicloalquilo, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo), o alquilo donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo). Más específicamente, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo.

En una realización más específica de la realización B18, el compuesto es de fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x) donde R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^3 y R^4 son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B; y R^{10} , R^{12} , y R^{14} son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo. Incluso más específicamente, X es flúor o cloro; R^7 es yodo o bromo; R^{10} es hidrógeno o halo, más específicamente hidrógeno o flúor; R^{12} y R^{14} son hidrógeno; y R^3 es hidrógeno. Incluso más específicamente, R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo.

En otra realización de la invención (B19), el compuesto es de Fórmula I(cc)



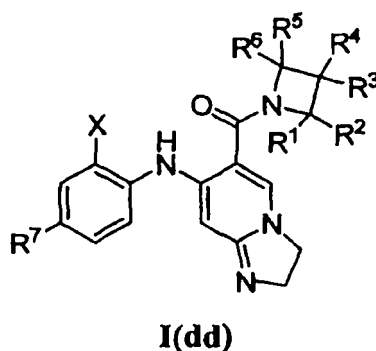
I(cc)

donde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Específicamente, R^1 , R^2 , R^3 , y R^6 son hidrógeno; y X y R^7 son halo. Más específicamente, X es flúor o cloro; y R^3 es hidrógeno o hidróxido; R^7 es yodo o bromo. Incluso más específicamente, R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo.

alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, *N*-metil-bencimidazolilo, metilaminometilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-amino-propilo, 1(*R*)-amino-propilo, 1(*S*)-amino-propilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R*)-(metilamino)-propilo, 1(*S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En una realización específica (B19a) de la realización B19 es una en la que R^4 es heterocicloalquilo o alquilo donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo). Específicamente, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, metilaminometilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-amino-propilo, 1(*R*)-amino-propilo, 1(*S*)-amino-propilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R*)-(metilamino)-propilo, 1(*S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (B20), el compuesto es de Fórmula I(dd)



donde X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B. Específicamente, R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; y X y R^7 son halo. Más específicamente, X es flúor o cloro; y R^3 es hidrógeno o hidroxilo; R^7 es yodo o bromo. Incluso más específicamente, R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, *N*-metil-bencimidazolilo, metilaminometilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-amino-propilo, 1(*R*)-amino-propilo, 1(*S*)-amino-propilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R*)-(metilamino)-propilo, 1(*S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En una realización específica (B20a) de la realización B20 es una en la que R^4 es heterocicloalquilo o alquilo donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ (donde R^8 es hidrógeno o alquilo y $R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo). Específicamente, R^4 es piperidinilo, pirrolidinilo, metilaminometilo, 1(*R,S*)-amino-etilo, 1(*R*)-amino-etilo, 1(*S*)-amino-etilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R*)-(metilamino)-etilo, 1(*S*)-(metilamino)-etilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-etilo, 1(*R,S*)-amino-propilo, 1(*R*)-amino-propilo, 1(*S*)-amino-propilo, 1(*R,S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R*)-(metilamino)-propilo, 1(*S*)-(metilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*S*)-(dimetilamino)-propilo, 1(*R,S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(*R*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(*S*)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

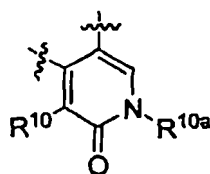
En una realización de la invención (C1), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo C donde todos los grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

En otra realización de la invención (C2), X y R⁷ son halo; y todos los demás grupos son como se define para un compuesto seleccionado entre el Grupo C.

En otra realización de la invención (C3), el compuesto se selecciona entre el Grupo C donde R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; y R⁴ es como se define en el Sumario de la invención; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C. Más específicamente, R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y X y R⁷ son halo.

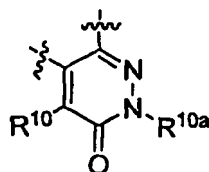
En otra realización de la invención (C4), el compuesto se selecciona entre el Grupo C donde R³ y R⁴ son independientemente halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C. Más específicamente, R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y X y R⁷ son halo.

En otra realización de la invención (C5), A es



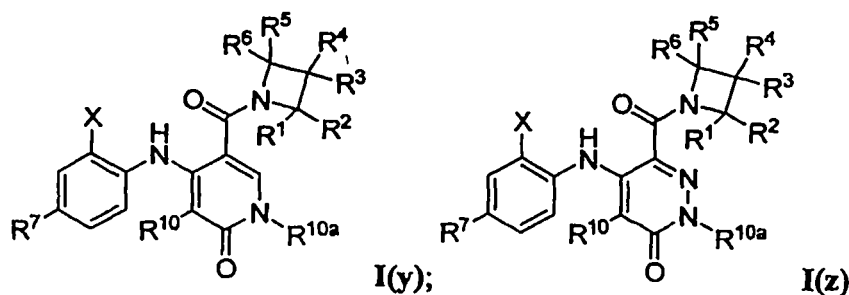
y X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, y R^{10a} son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C. Más específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R¹⁰ es hidrógeno o halo; y R^{10a} es alquilo. Incluso más específicamente, X es flúor o cloro; R³ es hidroxilo; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o flúor; y R^{10a} es metilo. Incluso más específicamente, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, N-metil-bencimidazolilo, metilaminometilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R)-(dimetilamino)-propilo, 1(S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (C6), A es



y X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, y R^{10a} son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C. Más específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R¹⁰ es hidrógeno o halo; y R^{10a} es alquilo. Incluso más específicamente, X es flúor o cloro; R³ es hidroxilo; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno o flúor; y R^{10a} es metilo. Incluso más específicamente, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, N-metilbencimidazolilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En otra realización de la invención (C7), el compuesto es de Fórmula I(y) o I(z):



donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³, R⁴, R¹⁰, R^{10a}, e Y¹ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C. En una realización más específica, X es flúor o cloro; R⁷ es yodo o bromo; R¹⁰ es hidrógeno, halo, o alquilo, más específicamente hidrógeno o halo; y R^{10a} es alquilo, más específicamente metilo. Incluso más específicamente R¹⁰ es hidrógeno o flúor; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo.

En una realización de la invención (D), el compuesto de Fórmula I se selecciona entre el Grupo D donde todos los grupos son como se definen en el Sumario de la invención.

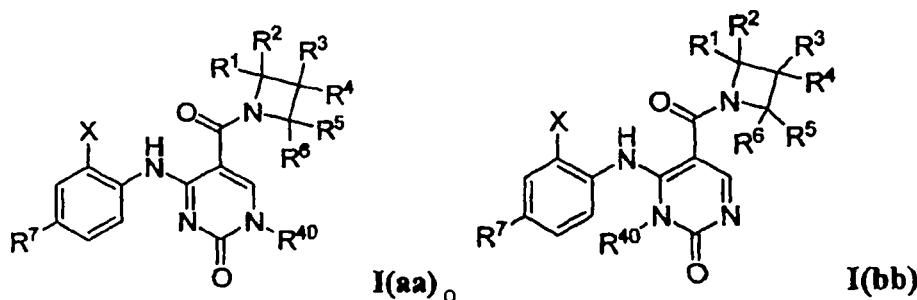
En otra realización de la invención (D1), X y R⁷ son halo; y todos los demás grupos son como se definen para un compuesto seleccionado entre el Grupo D.

En otra realización de la invención (D2), el compuesto se selecciona entre el Grupo D donde R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro,

cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; y R⁴ es como se define en el Sumario de la invención; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C. Más específicamente, R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y X y R⁷ son halo.

En otra realización de la invención (D3), el compuesto se selecciona entre el Grupo D donde R³ y R⁴ son independientemente halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C. Más específicamente, R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno; y X y R⁷ son halo.

En otra realización de la invención (D4), A es



donde R⁴⁰ es hidrógeno o metilo (específicamente, R⁴⁰ es hidrógeno) y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención. Específicamente, R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; y R⁴⁰ es hidrógeno o metilo. Más específicamente, X es flúor o cloro; y R³ es hidrógeno o hidroxilo; R⁷ es yodo o bromo. Incluso más específicamente, R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo) y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo. Aún más específicamente, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, bencimidazolilo, N-metil-bencimidazolilo, metilaminometilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R)-(dimetilamino)-propilo, 1(S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

En una realización específica (D4a) de la invención de D4 es una en la que R⁴ es heterocicloalquilo o alquilo donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno o alquilo y R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo). Específicamente, R⁴ es piperidinilo, pirrolidinilo, metilaminometilo, 1(R,S)-amino-etilo, 1(R)-amino-etilo, 1(S)-amino-etilo, 1(R,S)-(metilamino)-etilo, 1(R)-(metilamino)-etilo, 1(S)-(metilamino)-etilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R)-(dimetilamino)-etilo, 1(S)-(dimetilamino)-etilo, 1(R,S)-amino-propilo, 1(R)-amino-propilo, 1(S)-amino-propilo, 1(R,S)-(metilamino)-propilo, 1(R)-(metilamino)-propilo, 1(S)-(metilamino)-propilo, 1(R,S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R)-(dimetilamino)-propilo, 1(S)-(dimetilamino)-propilo, 1(R,S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, 1(R)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo, o 1(S)-(3,4-cis-dihidroxi-ciclopentilamino)-etilo.

ES 2 365 070 T3

Otra realización de la invención (E) se refiere a un compuesto seleccionado entre el Grupo A, Grupo B, y Grupo C donde

Grupo A

A es fenileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} donde R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son independientemente hidrógeno o halo;

X es halo;

R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, o amino;

R^4 es hidrógeno, $-NR^8R^{8'}$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo; donde el R^4 alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre $-OR^8$, halo, nitro, $-S(O)_mR^9$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, y arilo; donde el R^4 cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre $-OR^8$ y $-NR^8R^{8'}$; donde el R^4 heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo y $-C(O)OR^8$; y donde el R^4 heteroarilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$; o

R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$;

m es 0;

R^7 es halo;

R^8 y $R^{8'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y cicloalquilo;

donde el R^8 y $R^{8'}$ alquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, $-NR^{30}R^{30'}$ (donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ (donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo), ariloxi opcionalmente sustituido, $-S(O)_nR^{31}$ (donde n es 0 y R^{31} es alquilo), carboxi, alcocixarbonilo, y $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo); o donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco halo;

donde el R^8 y $R^{8'}$ heteroarilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre amino y alquilo;

donde el R^8 y $R^{8'}$ heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo, alcocixarbonilo, arilalquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, e hidroxialquilo;

donde el R^8 y $R^{8'}$ arilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre hidroxilo, alcoxi, halo, $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo), y $-NR^{34}SO_2R^{34a}$ (donde R^{34} es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo); y

donde el R^8 y $R^{8'}$ cicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados entre hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, carboxi, $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ (donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo), y cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es alquilo o arilo;

Grupo B

A es tien-3,4-diilo, benzo[d]isoxazol-5,6-diilo, 1H-indazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alquenilo), benzo[d]oxazol-5,6-diilo, benzo[d]tiazol-5,6-diilo, 1H-benzo[d]imidazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alquenilo), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alquenilo), imidazo[1,2- α]piridin-6,7-diilo, cinolin-6,7-diilo, quinolin-6,7-diilo, piridin-3,4-diilo, o 1-oxido-piridin-3,4-diilo; donde A está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{16} y R^{19} donde R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, o amino; y R^{19} es hidrógeno o alquilo;

X es halo;

R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno o hidroxilo;

R⁴ es -NR⁸R^{8'}, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo;

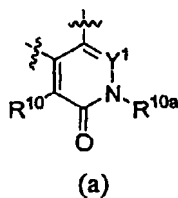
R⁷ es halo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo; y

R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo;

Grupo C

A es



donde

R¹⁰ es hidrógeno o halo;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo;

Y¹ es =CH- o =N-;

X es halo;

R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno o hidroxilo;

R⁴ es -NR⁸R^{8'}, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo;

R⁷ es halo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo; y

R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo.

Una realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable. Específicamente, el compuesto es de Fórmula I(c), I(d), I(e), I(f), I(g), I(h), I(i), I(j), I(k), I(m), I(n), I(o), I(p), I(q), I(r), I(s), I(t), I(u), I(v), I(w), I(x), I(cc), o I(dd).

Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I seleccionada entre el Grupo C, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo D, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención comprende un método *in vitro* para inhibir MEK en una célula, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo A o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo A y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención comprende un método *in vitro* para inhibir MEK en una célula, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo B o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo B y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención comprende un método *in vitro* para inhibir MEK en una célula, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo C o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo C y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención comprende un método *in vitro* para inhibir MEK en una célula, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo D o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I seleccionado entre el Grupo D y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un especialista en la técnica entendería que pueden usarse ciertos complejos proteína-ligando cristalizados y sus correspondientes coordenadas estructurales de rayos x para revelar nueva información estructural útil para comprender la actividad biológica de las quinasas como se describe en este documento. Además, las características estructurales clave de las proteínas mencionadas anteriormente, particularmente, la forma del sitio de unión a ligando, son útiles en métodos para diseñar o identificar moduladores selectivos de quinasas y para resolver las estructuras de otras proteínas con características similares. Dichos complejos proteína-ligando, que tienen compuestos de la invención como componente ligando, son un aspecto de la invención.

Además, un especialista en la técnica apreciaría que dichos cristales para estudios de rayos x adecuados pueden usarse como parte de un método para identificar un agente candidato capaz de unirse a y modular la actividad de las quinasas. Dichos métodos pueden caracterizarse por los siguientes aspectos: a) introducción en un programa informático adecuado, información que define el dominio de unión a ligando de una quinasa en una conformación (por ejemplo, como se define por las coordenadas estructurales de rayos x obtenidas a partir de cristales para estudios de rayos x como se ha descrito anteriormente) donde el programa informático crea un modelo de las estructuras tridimensionales del dominio de unión a ligando, b) introducir un modelo de la estructura tridimensional de un agente candidato en el programa informático, c) superponer el modelo del agente candidato al modelo del dominio de unión a ligando, y d) evaluar si el modelo del agente candidato se ajusta espacialmente en el dominio de unión a ligando. Los aspectos a-d no se realizan necesariamente en el orden mencionado anteriormente. Dichos métodos pueden implicar adicionalmente: realizar un diseño racional de fármacos con el modelo de la estructura tridimensional, y seleccionar un agente candidato potencial junto con el modelado informático.

Además, un especialista en la técnica apreciaría que dichos métodos pueden implicar adicionalmente: emplear un agente candidato, que se ha determinado que ajusta espacialmente en el dominio de unión a ligando, en un ensayo de actividad biológica para la modulación de quinasas, y determinar si dicho agente candidato modula la actividad quinasa en el ensayo. Dichos métodos también pueden incluir administrar el agente candidato, que se ha determinado que modula la actividad quinasa, a un mamífero que padece una afección tratable por modulación de quinasas, tales como las descritas anteriormente.

Además, un especialista en la técnica apreciaría que los compuestos de la invención pueden usarse en un método para evaluar la capacidad de un agente de ensayo de asociarse con una molécula o complejo molecular que comprende un dominio de unión a ligando de una quinasa. Dicho método puede caracterizarse por los siguientes aspectos: a) la creación de un modelo informático de un bolsillo de unión de quinasa usando las coordenadas estructurales obtenidas de los cristales para estudios de rayos x de la quinasa, b) el empleo de algoritmos informáticos para realizar una operación de ajuste entre el agente de ensayo y el modelo informático del bolsillo de unión, y c) el análisis de los resultados de la operación de ajuste para cuantificar la asociación entre el agente de ensayo y el modelo informático del bolsillo de unión.

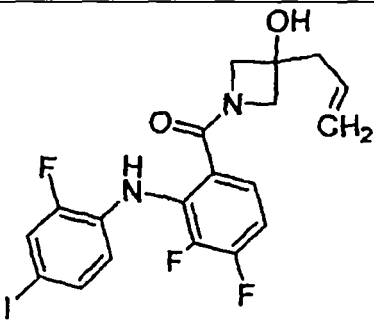
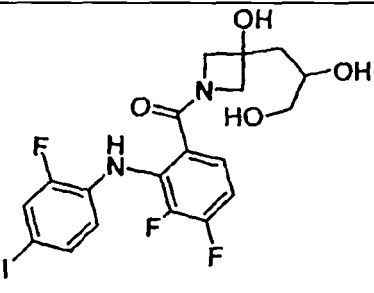
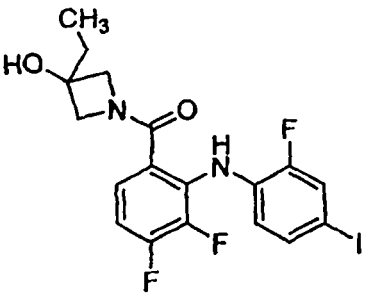
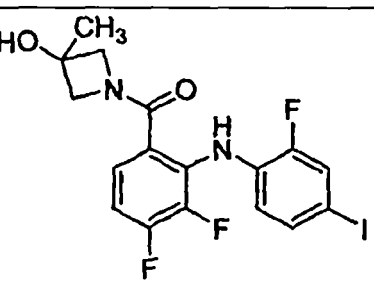
Compuestos representativos

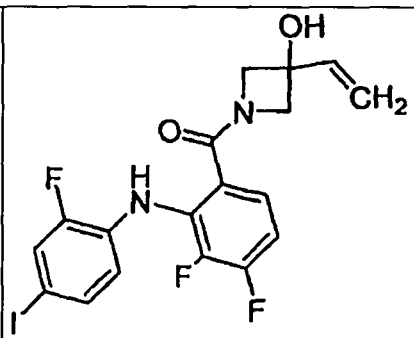
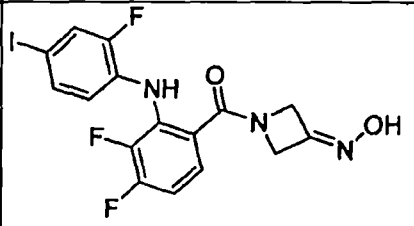
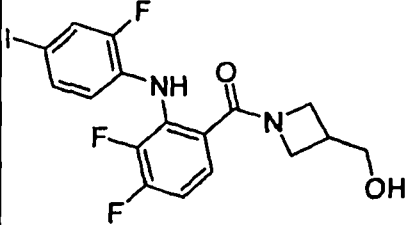
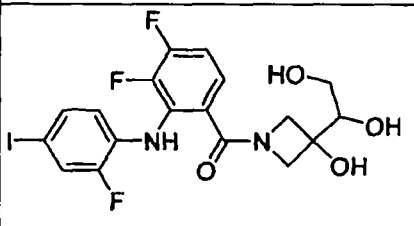
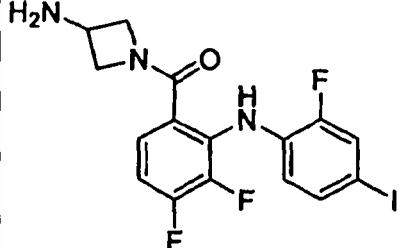
Los compuestos representativos de Fórmula I se representan a continuación. Los ejemplos son simplemente ilustrativos y no limitan el alcance de la invención de ningún modo. Los compuestos de la invención están nombrados de acuerdo con la aplicación sistemática de las normas de nomenclatura acordadas en la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), la International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), y la Chemi-

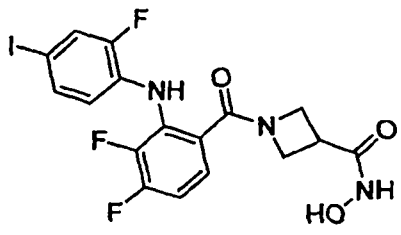
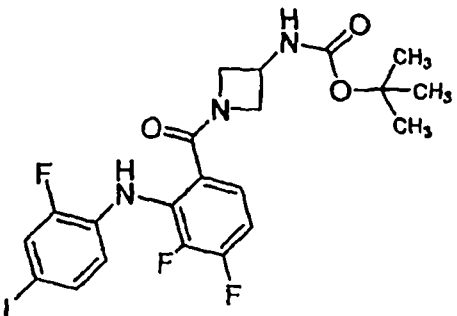
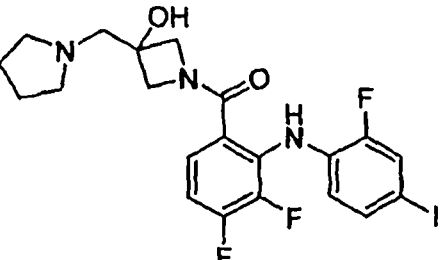
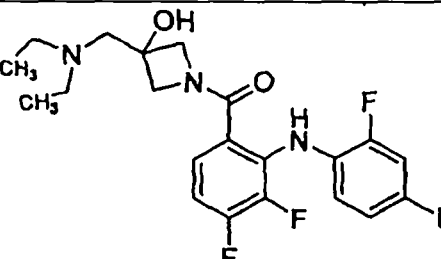
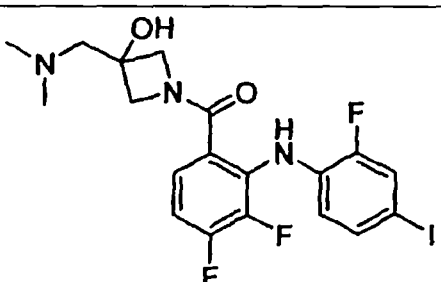
cal Abstracts Service (CAS). Los nombres se generaron usando el software de nominación ACD/Labs edición 8.00, versión del producto 8.08.

TABLA 1

Nº Comp	Estructura	Nombre
1		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-ol
2		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-ona
3		6-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
4		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(hidroximetil)azetidin-3-ol
5		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol

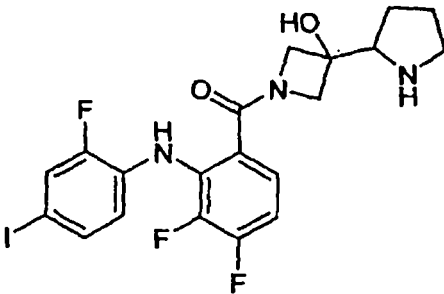
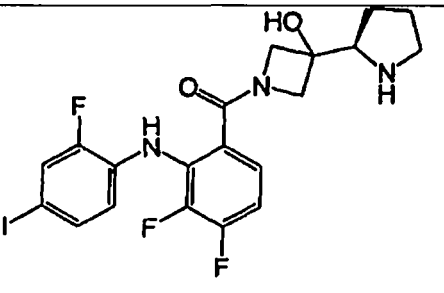
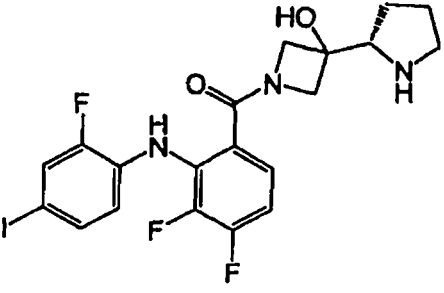
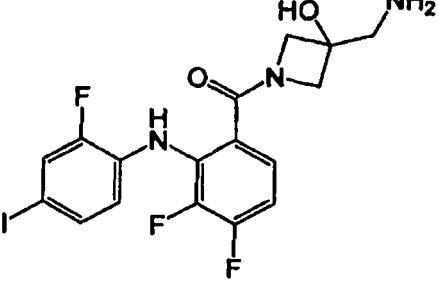
6		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-prop-2-en-1-lazetidin-3-ol
7		3-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi-3-il]propano-1,2-diolo
8		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-etilazetidin-3-ol
9		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-metilazetidin-3-ol

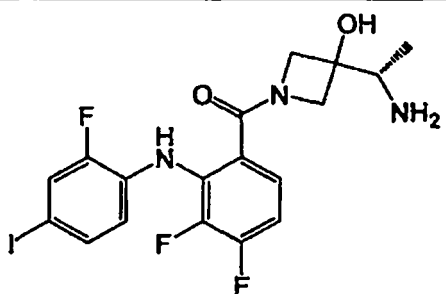
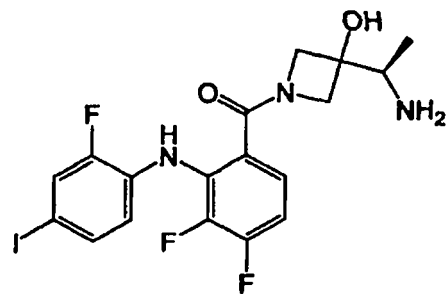
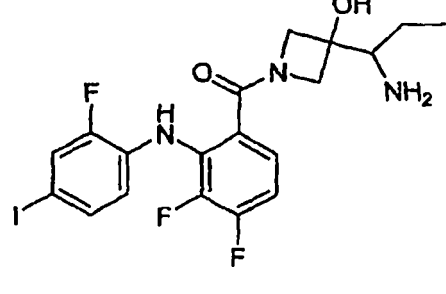
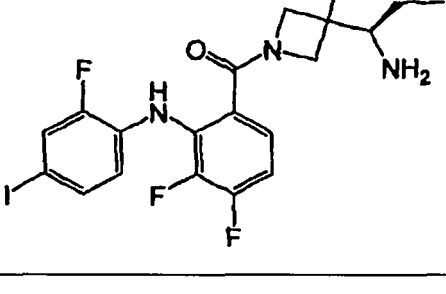
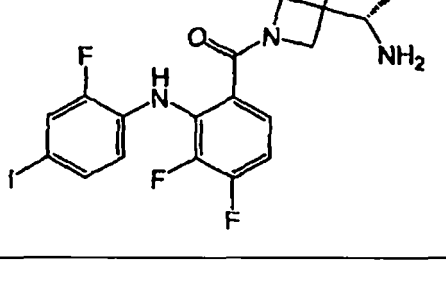
10		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-etenilazetidin-3-ol
11		oxima de 1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-ona
12		[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-il]metanol
13		1-[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi-azetidin-3-il]etano-1,2-diol
14		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-amina

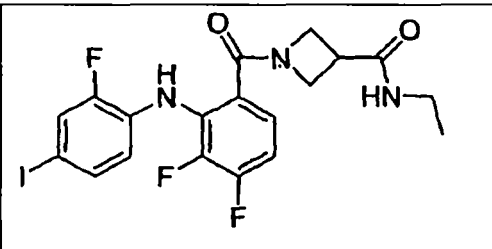
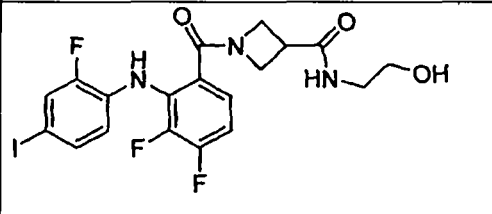
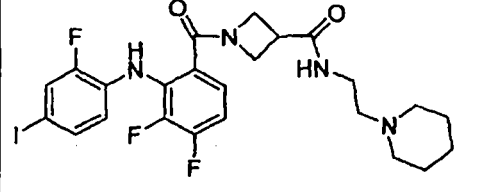
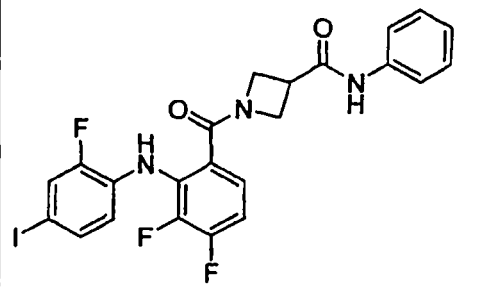
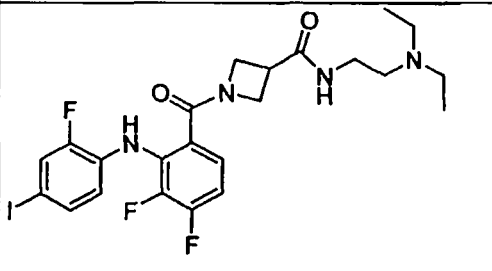
15		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-N-hidroxiazetidina-3-carboxamida
16		[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo
17		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)azetidin-3-ol
18		3-((dietilamino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-ol
19		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((dimetilamino)metil)azetidin-3-ol

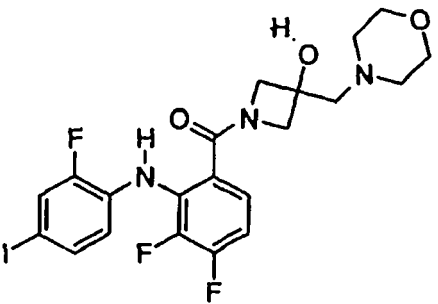
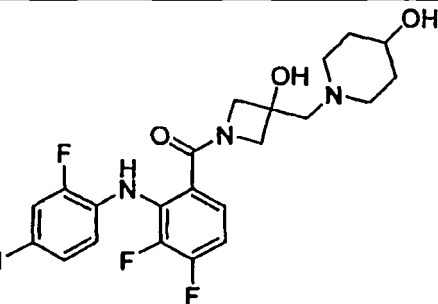
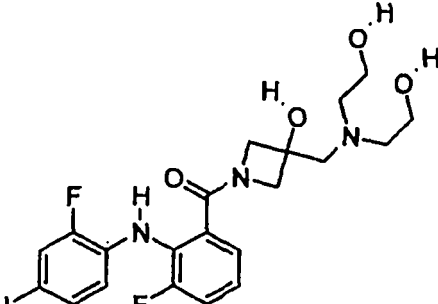
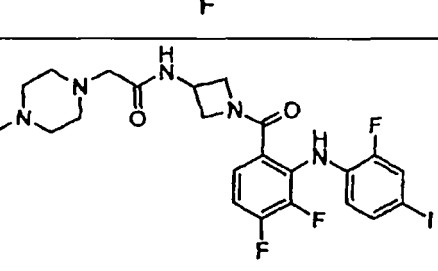
20		<i>N</i> -butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-carboxamida
21		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida
22		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-il]-2-metilpropanamida
23		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]formamida
24		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]-3,4-dihidroxibutanamida

25		[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-il]carbamato de metilo
26		<i>N</i> -butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-amina
27		1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidin-3-amina
28		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
29		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2R)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol

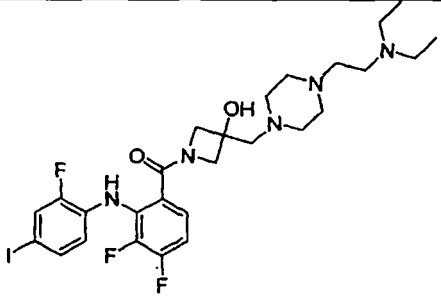
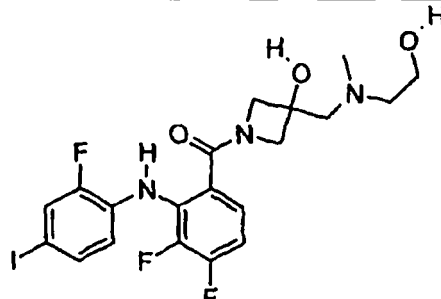
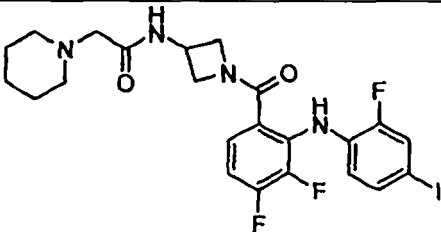
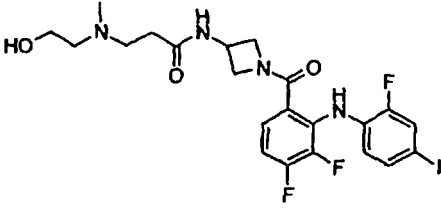
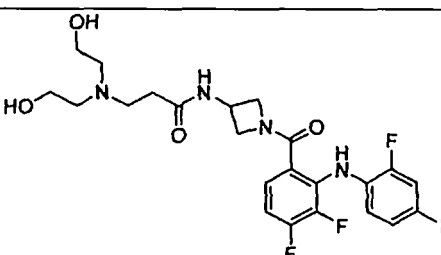
30		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-pirrolidin-2-ilazetidina-3-ol
31		(R)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-pirrolidin-2-ilazetidina-3-ol
32		(S)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-pirrolidin-2-ilazetidina-3-ol
33		3-(aminometil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol

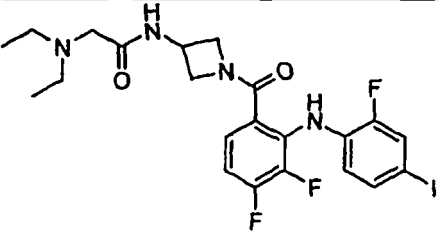
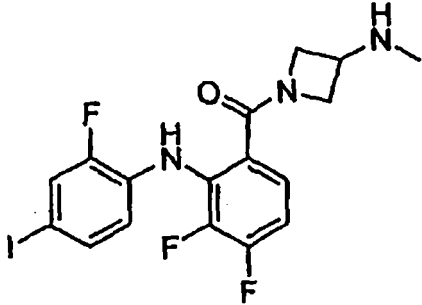
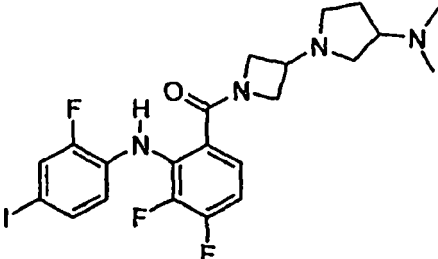
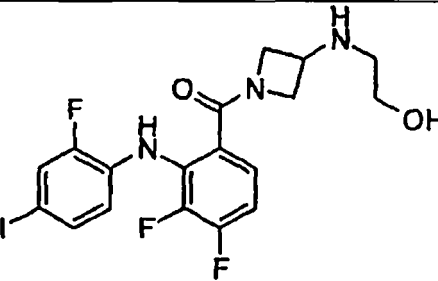
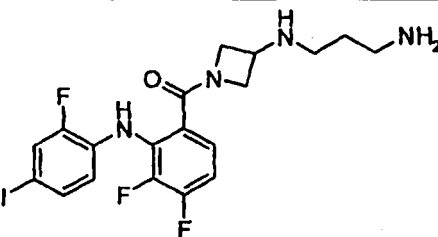
34		3-((1S)-1-aminoetil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-ol
35		3-((1R)-1-aminoetil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-ol
36		(3-(1-aminopropil)-3-idroxi-azetidin-1-il)(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanona
37		(R)-(3-(1-aminopropil)-3-idroxi-azetidin-1-il)(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanona
38		(S)-(3-(1-aminopropil)-3-idroxi-azetidin-1-il)(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil)metanona

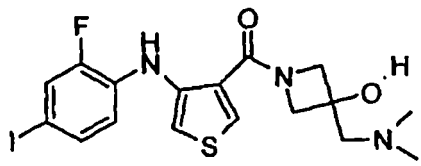
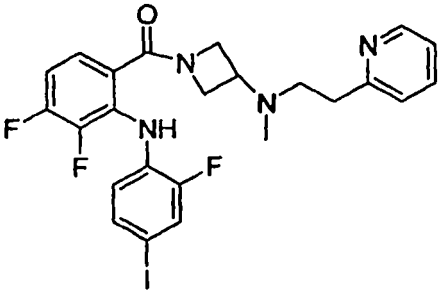
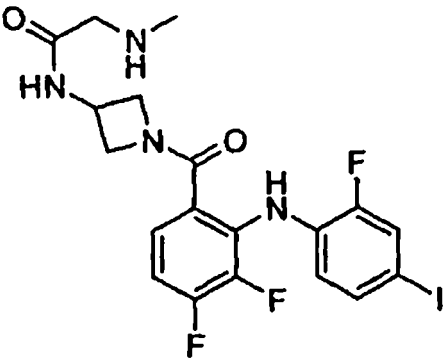
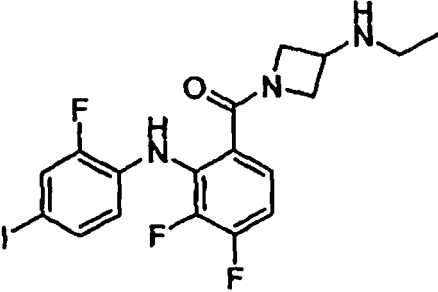
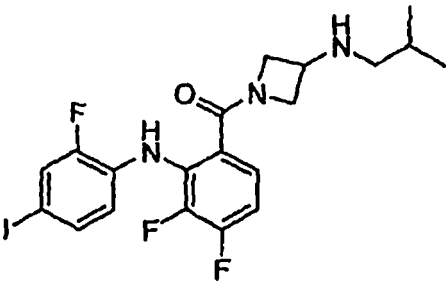
39		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-etilazetidina-3-carboxamida
40		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2-hidroxietil)azetidina-3-carboxamida
41		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2-piperidin-1-ilet)azetidina-3-carboxamida
42		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-fenilazetidina-3-carboxamida
43		N-2-(dietilamino)etil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-carboxamida

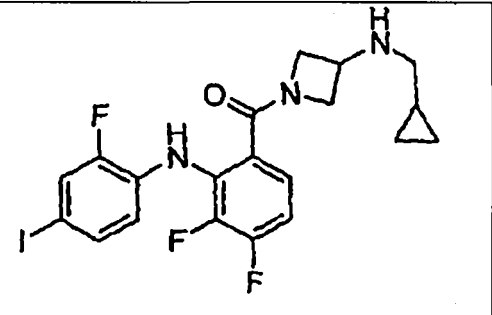
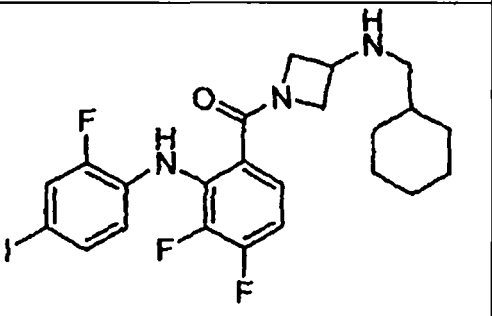
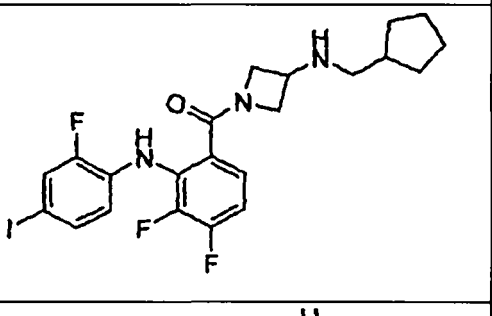
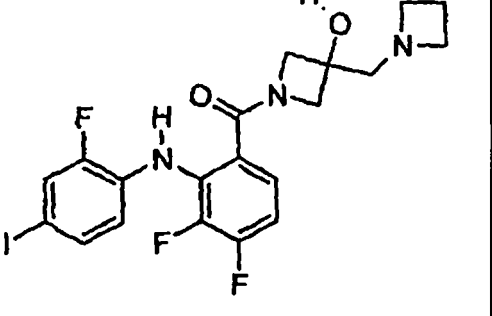
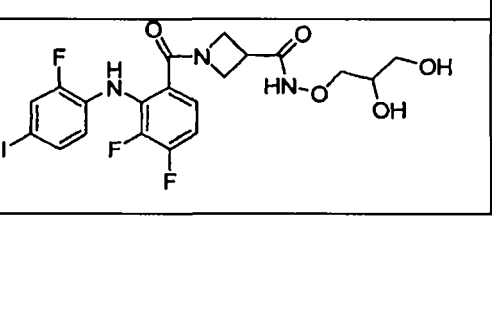
44		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(morfolin-4-ilmetil)azetidin-3-ol
45		1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi azetidin-3-il]metil]piperidin-4-ol
46		3-{{bis(2-hidroxi etil)amino}metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-ol
47		N-[1({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

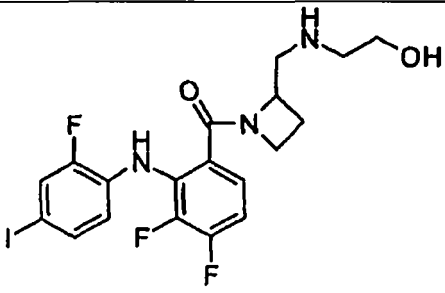
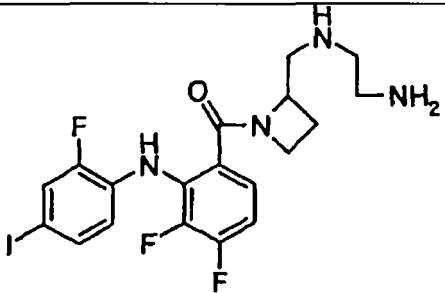
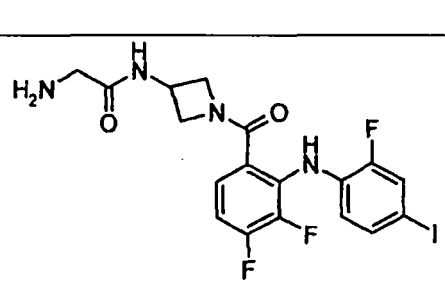
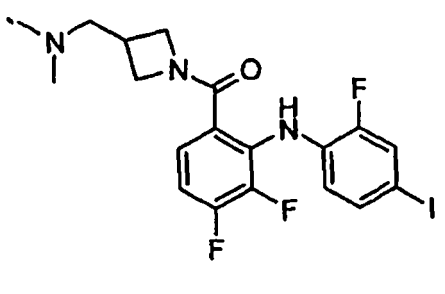
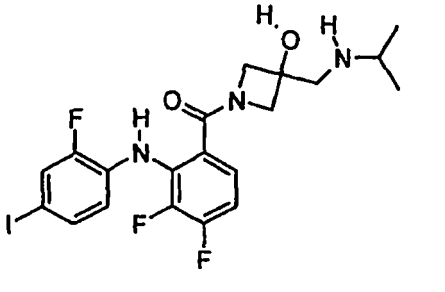
48		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]azetidín-3-ol
49		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]azetidín-3-ol
50		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)metil]azetidín-3-ol
51		3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
52		N-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-N,N-bis(2-hidroxietil)glicinamida

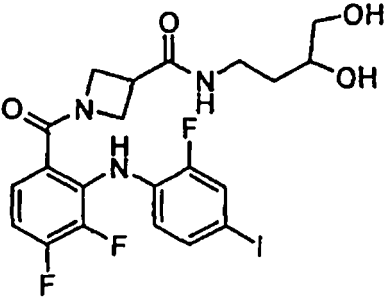
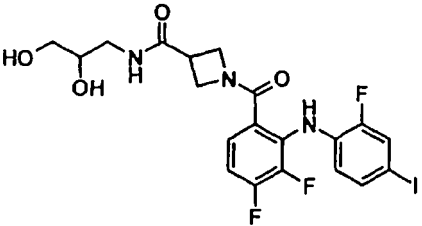
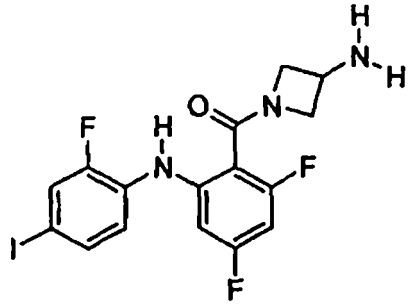
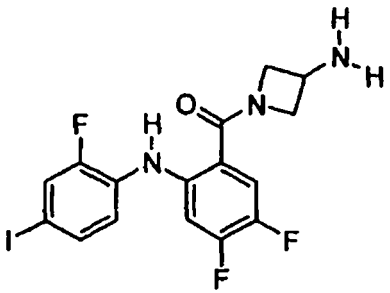
53		3-({4-[2-(diethylamino)etil]piperazin-1-il}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-ol
54		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-({[(2-idroxietyl)(metil)amino]metil}azetidin-3-ol
55		N-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil) azetidin-3-il]-2-piperidin-1-ilacetamida
56		N-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]-N3-(2-idroxietyl)-N3-metil-beta-alaninamida
57		N-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]-N3,N3-bis(2-idroxietyl)-beta-alaninamida

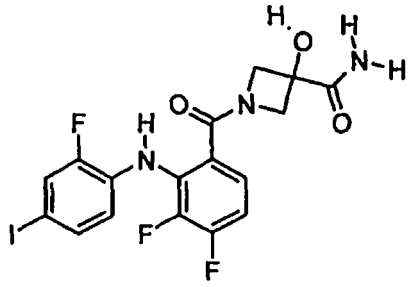
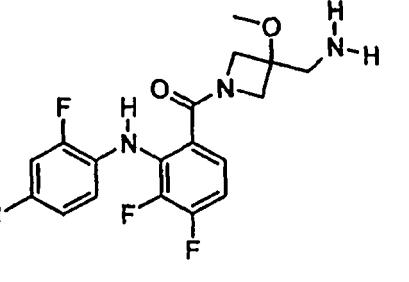
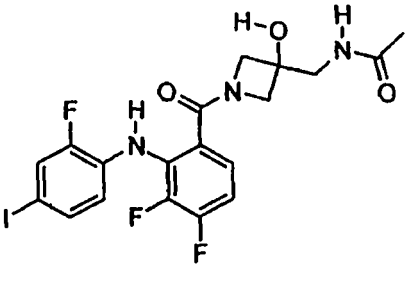
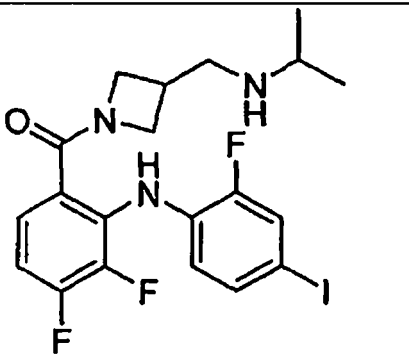
58		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]- <i>N</i> 2, <i>N</i> 2-dietilglicinamida
59		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)- <i>N</i> -metilazetidin-3-amina
60		1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]- <i>N,N</i> -dimetilpirrolidin-3-amina
61		2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]amino]etanol
62		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-il]propano-1,3-diamina

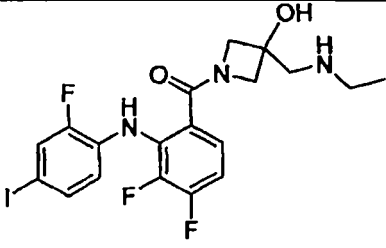
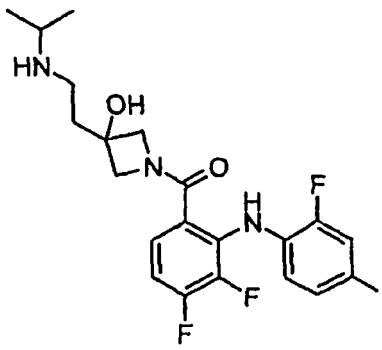
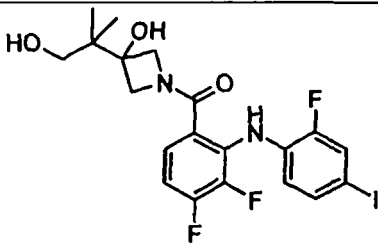
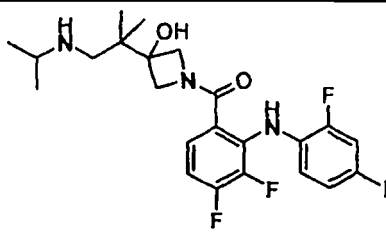
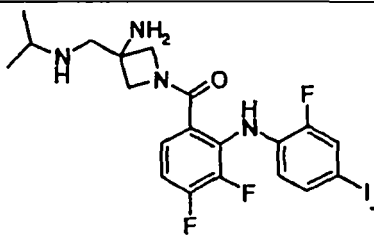
63		3-[(dimetilamino)metil]-1-[(4-{(2-fluoro-4-yodofenil)amino}-3-tienil)carbonil]azetidin-3-ol
64		1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-N-metil-N-(2-piridin-2-iletil)azetidin-3-amina
65		N-[1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidin-3-il]-N2-metilglicinamida
66		1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-N-etilazetidin-3-amina
67		1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-N-(2-metilpropil)azetidin-3-amina

68		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-amina
69		<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-amina
70		<i>N</i> -(ciclopentilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-amina
71		3-(azetidin-1-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-ol
72		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -[(2,3-dihidroxipropil)oxil] azetidina-3-carboxamida

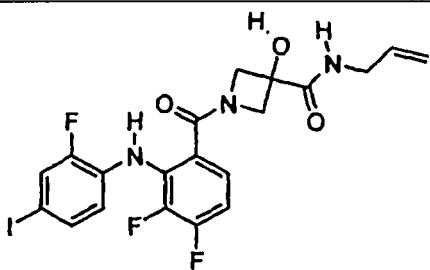
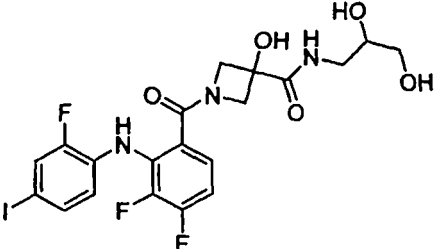
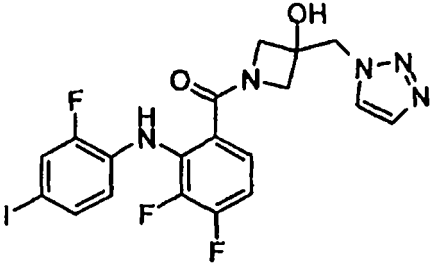
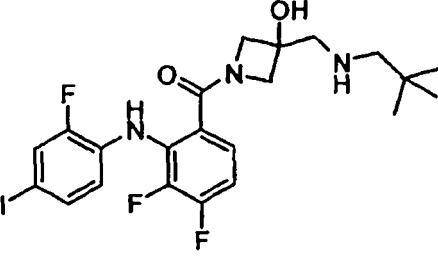
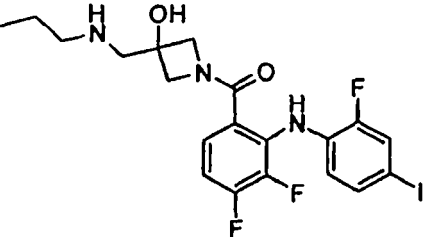
73		2-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-2-il]metil}amino)etanol
74		N-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-2-il]metil)etano-1,2-diamina
75		N-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil) azetidin-3-il]glicinamida
76		6-({3-[(dimetilamino)metil]azetidin-1-il} carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-iodofenil)anilina
77		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-([1-(1-metiletil)amino]metil) azetidin-3-ol

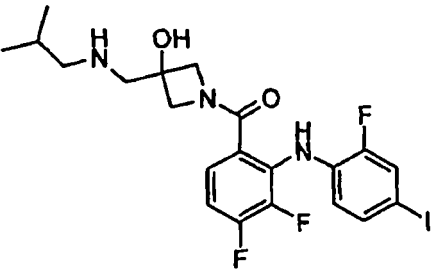
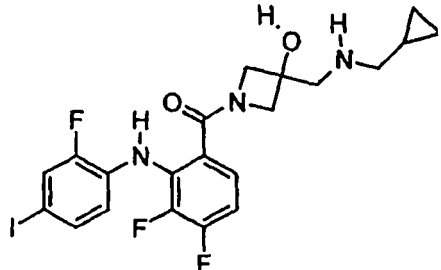
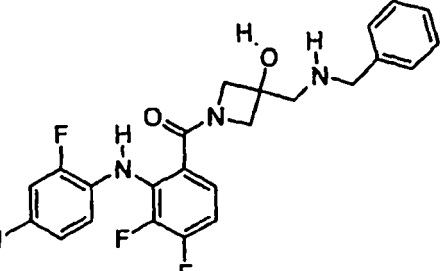
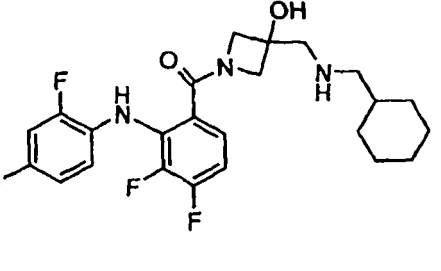
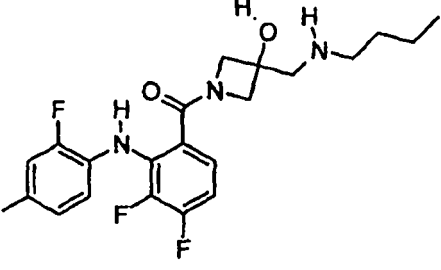
78		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-N-(3,4-dihidroxibutil)azetidina-3-carboxamida
79		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-N-(2,3-dihidroxipropil)azetidina-3-carboxamida
80		1-((2,4-difluoro-6-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-amina
81		1-((4,5-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-amina

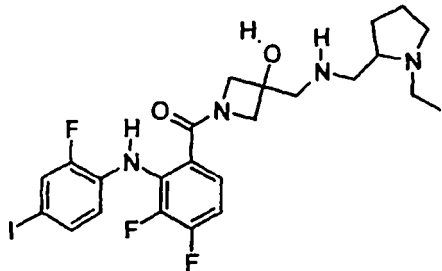
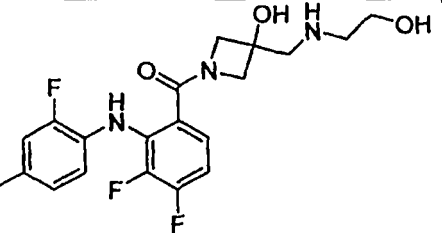
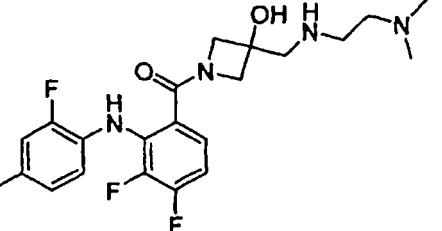
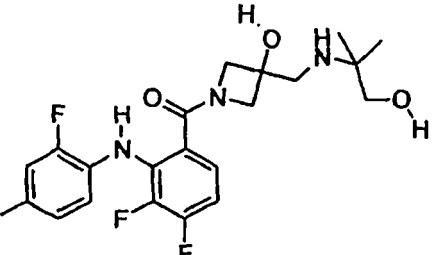
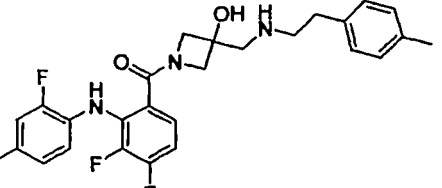
82		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidin-3-carboxamida
83		6-({[3-(aminometil)-3-(metiloxi)azetidin-1-il]carbonil}-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-iodofenil)anilina
84		N-{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi-azetidin-3-il}metil}acetamida
85		2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-iodofenil)-6-({3-[(1-metiletil)amino]metil}azetidin-1-il)carbonil}anilina

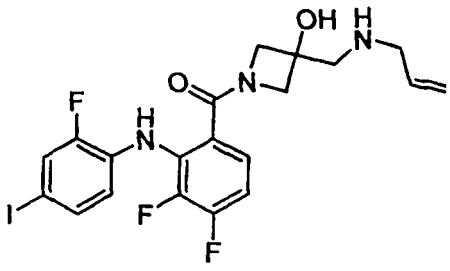
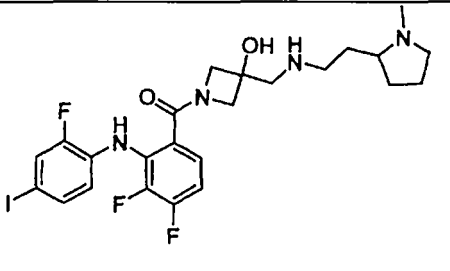
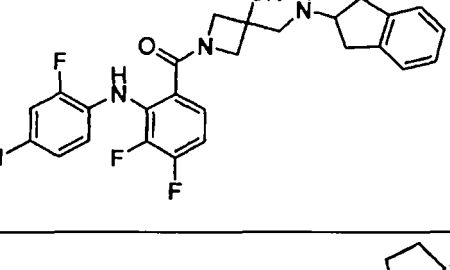
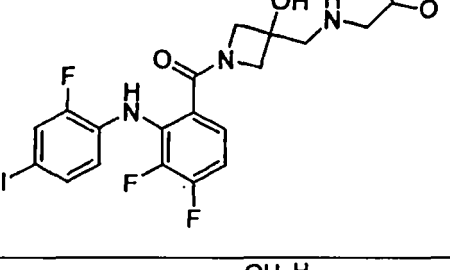
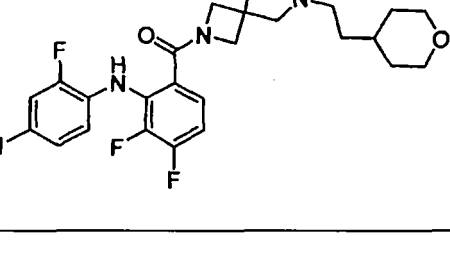
86		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-[(etilamino)metil]azetid-3-ol
87		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-{2-[(1-metiletil)amino]etil} azetid-3-ol
88		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(2-idroxi-1,1-dimetiletil)azetid-3-ol
89		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-{1,1-dimetil-2-[(1-metiletil)amino]etil}azetid-3-ol
90		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-[(1-metiletil)amino]metil} azetid-3-amina

91		3-[(ciclopropilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-ol
92		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino] metil}azetidina-3-ol
93		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)azetidina-3-ol
94		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]metil} azetidina-3-ol
95		3-[(ciclopentilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-ol

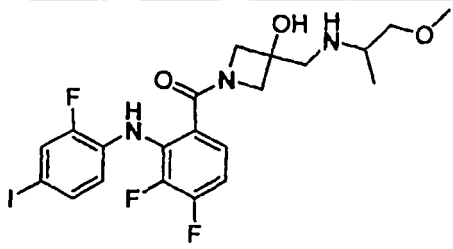
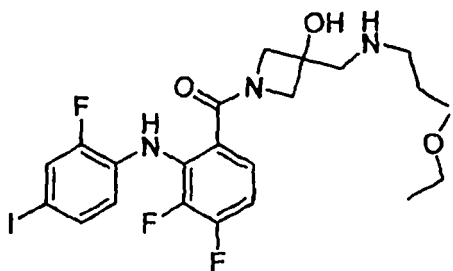
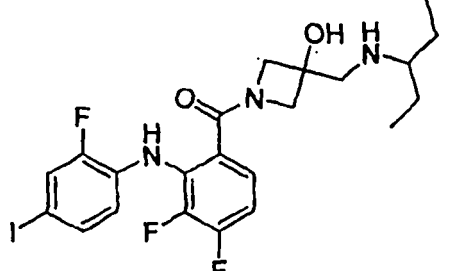
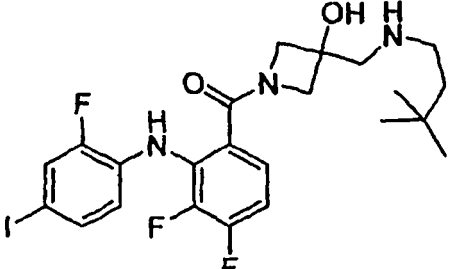
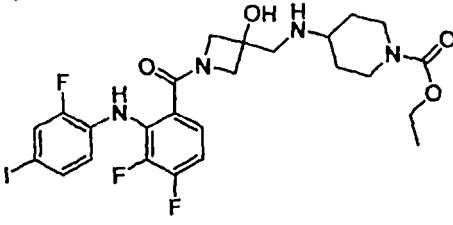
96		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-idroxi-N-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida
97		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-N-(2,3-dihidrossipropil)-3-idrossiazetidina-3-carboxamida
98		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)azetidina-3-idrossil
99		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2,2-dimetilpropil)amino)metil)azetidina-3-idrossil
100		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((propilamino)metil)azetidina-3-idrossil

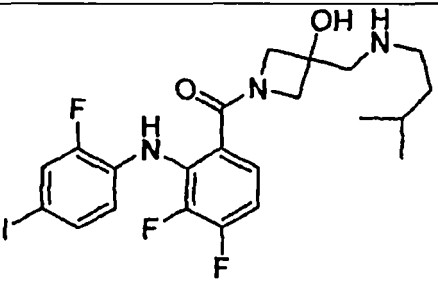
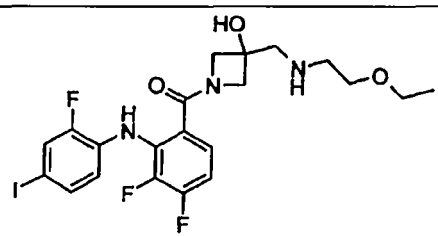
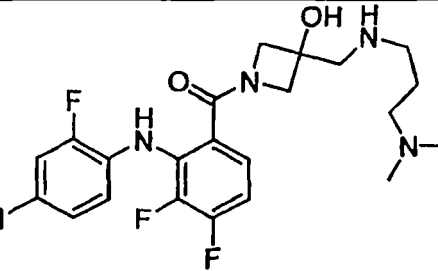
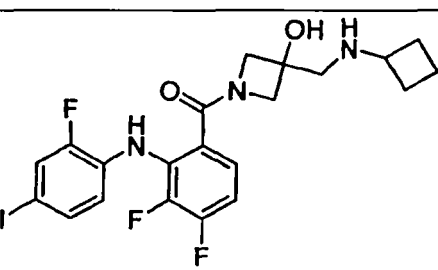
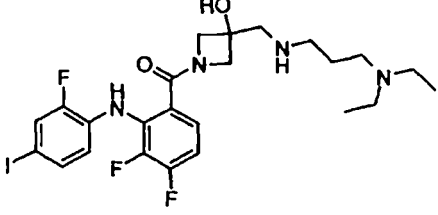
101		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilpropil)amino]metil} azetidin-3-ol
102		3-[(ciclopropilmetil)amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
103		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(fenilmetil)amino]metil} azetidin-3-ol
104		3-[(ciclohexilmetil)amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
105		3-[(butilamino)metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol

106		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)metil)azetidin-3-ol
107		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-hidroxi-etil)amino)metil)azetidin-3-ol
108		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-(dimetilamino)etil)amino)metil)azetidin-3-ol
109		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino)metil)azetidin-3-ol
110		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-(4-metilfenil)etil)amino)metil)azetidin-3-ol

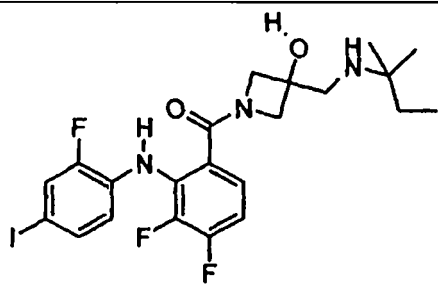
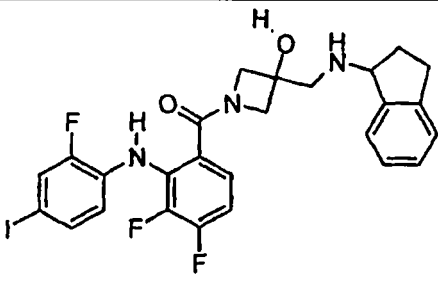
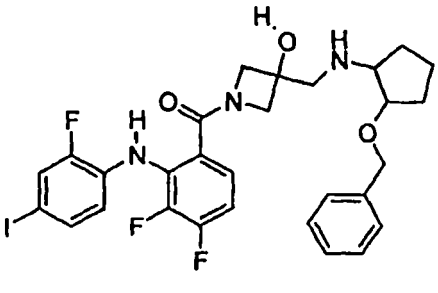
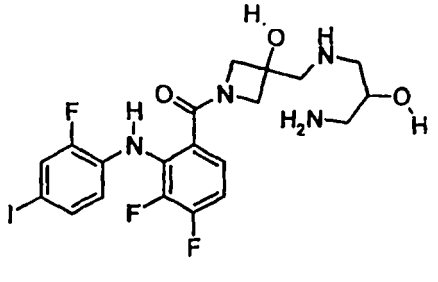
111		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((prop-2-en-1-ilamino)metil)azetidin-3-ol
112		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-(1 -metilpirrolidin-2-il)etil] amino)metil)azetidin-3-ol
113		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-ilamino)metil)azetidin-3-ol
114		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino)metil)azetidin-3-ol
115		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etil]amino)metil)azetidin-3-ol

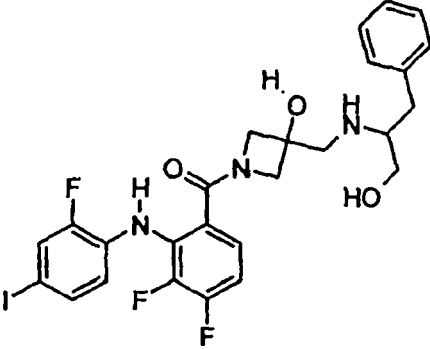
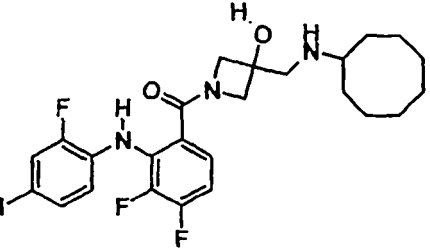
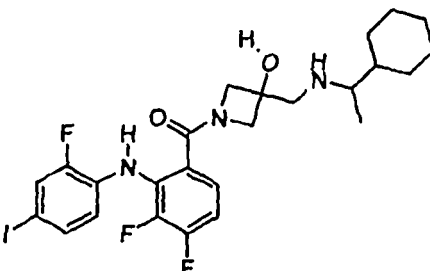
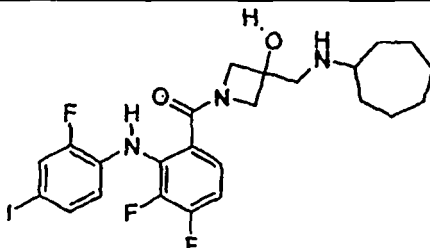
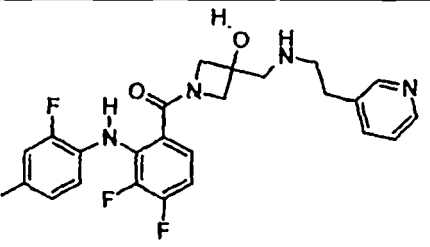
116		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil] amino)metil}azetidin-3-ol
117		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)amino]metil}azetidin-3-ol
118		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(3-pirrolidin-1-il)propil]amino)metil}azetidin-3-ol
119		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(1,2-dimetilpropil]amino) metil}azetidin-3-ol
120		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino)metil}azetidin-3-ol

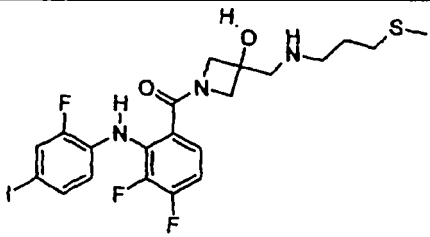
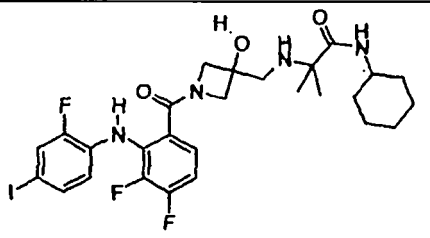
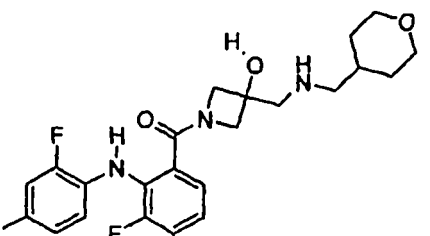
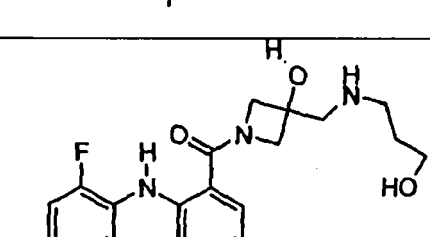
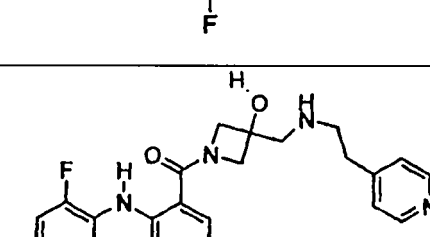
121		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([1-metil-2-(metiloxi)etil] amino)metil}azetidin-3-ol
122		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([3-(etiloxi)propil]amino)metil}azetidin-3-ol
123		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([1-(etilpropil)amino]metil}azetidin-3-ol
124		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(3,3-dimetilbutil)amino]metil}azetidin-3-ol
125		4-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-hidroxi azetidin-3-il]metil}amino)piperidina-1-carboxilato de etilo

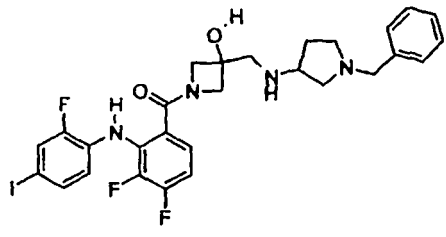
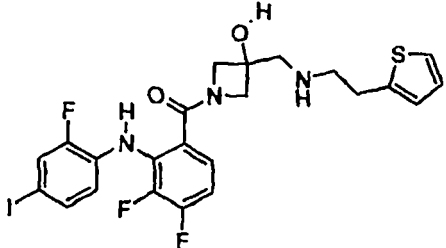
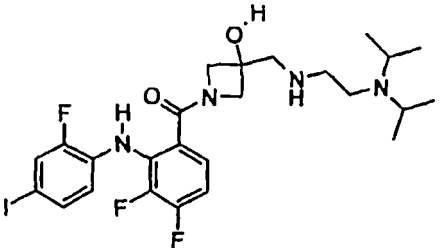
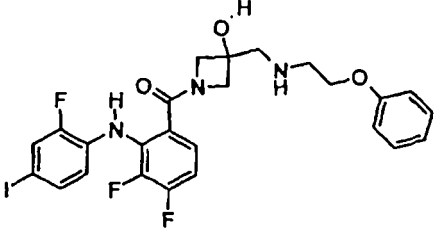
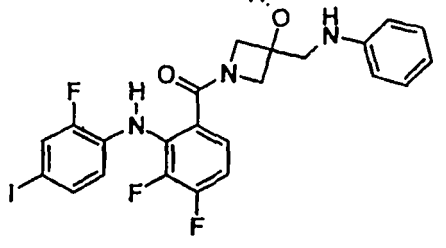
126		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-metilbutil]amino}metil)azetidin-3-ol
127		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(etiloxi)etil]amino}metil)azetidin-3-ol
128		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-(dimetilamino)propil]amino}metil) azetidin-3-ol
129		3-[(ciclobutilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
130		3-({[3-(dietilamino)propil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol

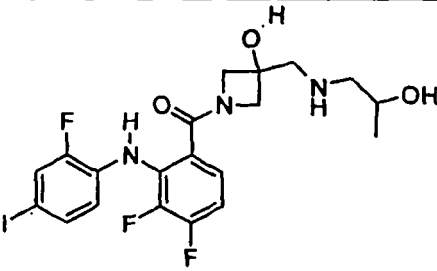
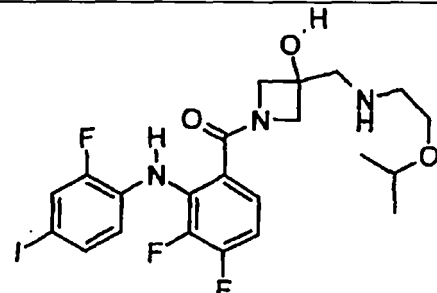
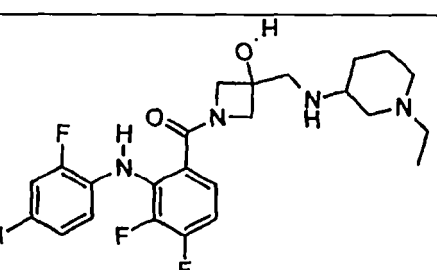
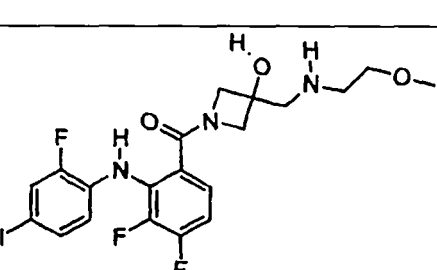
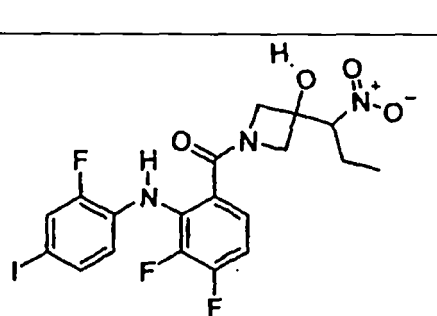
131		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino} metil)azetidin-3-ol
132		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(metiltio)etil]amino}metil)azetidin-3-ol
133		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-(fenilmetil)piperidin-4-il]amino}metil)azetidin-3-ol
134		3-({[2,2-bis(metiloxi)etil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
135		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1,1,1,3,3-tetrametilbutil]amino}metil)azetidin-3-ol

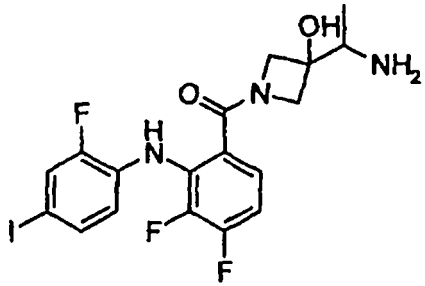
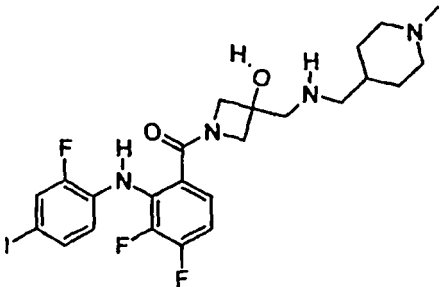
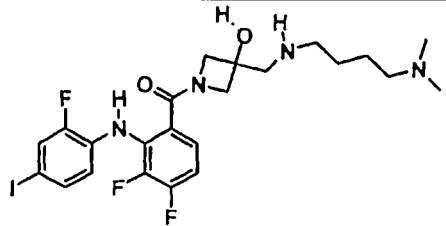
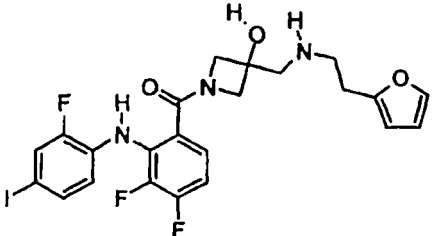
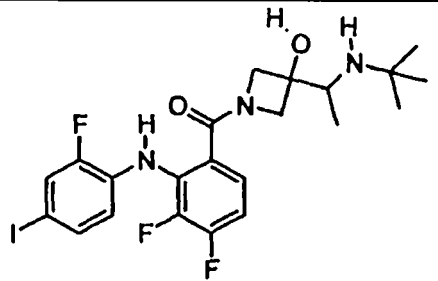
136		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1,1-dimetilpropil)amino)metil)azetidin-3-ol
137		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)metil)azetidin-3-ol
138		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-((fenilmetil)oksi)ciclopentil)amino)metil)azetidin-3-ol
139		3-(((3-amino-2-hidroxiopropil)amino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidin-3-ol

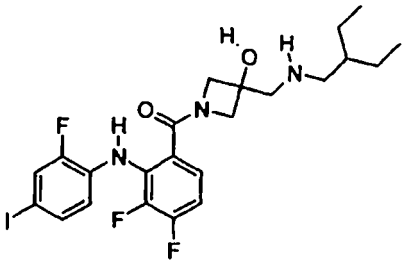
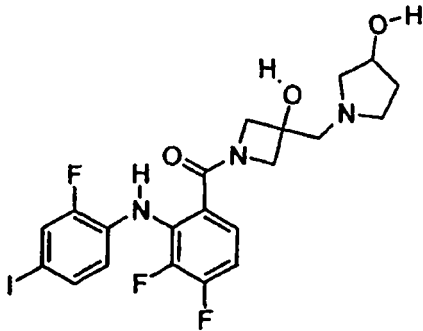
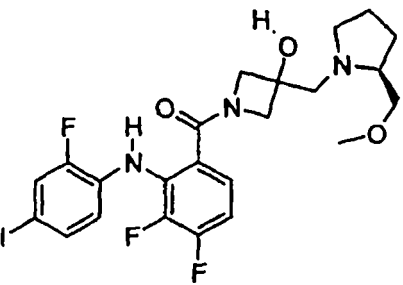
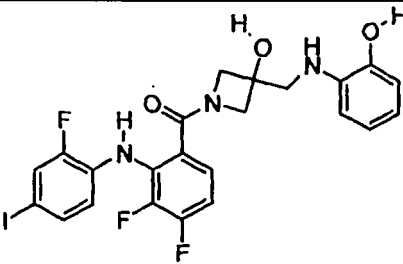
140		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]amino}metil) azetidin-3-ol
141		3-[(ciclooctilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
142		3-[(1-ciclohexiletil)amino]metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
143		3-[(cicloheptilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
144		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-piridin-3-iletil]amino}metil)azetidin-3-ol

145		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((3-(metiltio)propil)amino)metil)azetidin-3-ol
146		N-ciclohexil-N-2-((1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil) carbonil)-3-hidroxi)azetidin-3-il)metil)-2-metilalaninamida
147		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)metil)azetidin-3-ol
148		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((3-hidroxi)propil)amino)metil)azetidin-3-ol
149		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-piridin-4-ilet)amino)metil)azetidin-3-ol

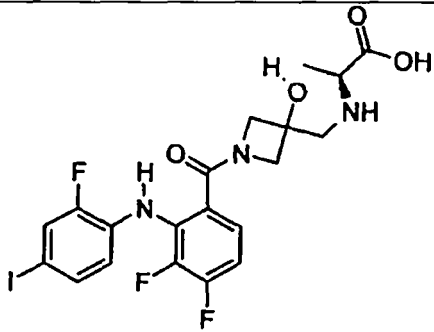
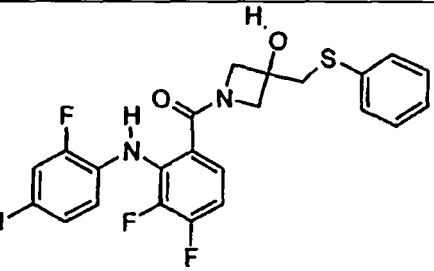
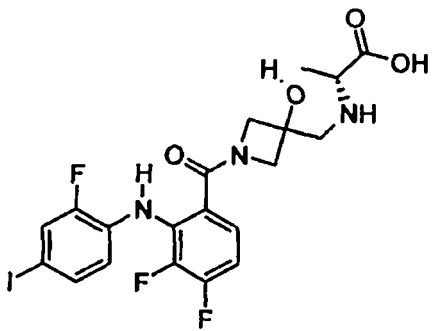
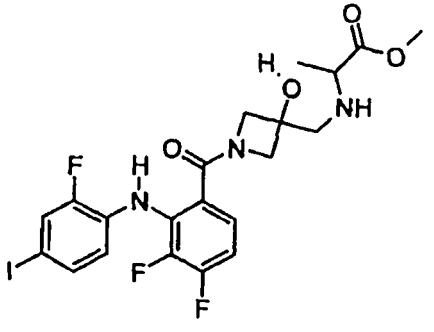
150		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1-fenilmetil)pirrolidin-3-il)amino)metil)azetidin-3-ol
151		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-(2-tienil)etil)amino)metil)azetidin-3-ol
152		3-(((2-[bis(1-metietil)amino]etil)amino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidin-3-ol
153		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-(fenilossi)etil)amino)metil)azetidin-3-ol
154		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((fenilamino)metil)azetidin-3-ol

155		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-hidroxiopropil)amino]metil}azetidín-3-ol
156		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-[(1-metiletil)oxi]etil)amino]metil}azetidín-3-ol
157		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-etilpiperidin-3-il)amino]metil}azetidín-3-ol
158		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(metiloxi)etil)amino]metil}azetidín-3-ol
159		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-nitropropil)azetidín-3-ol

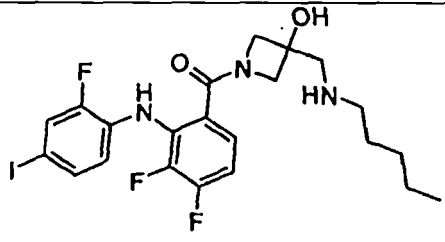
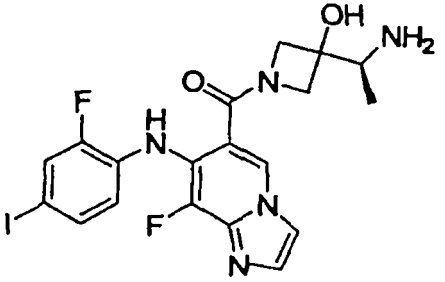
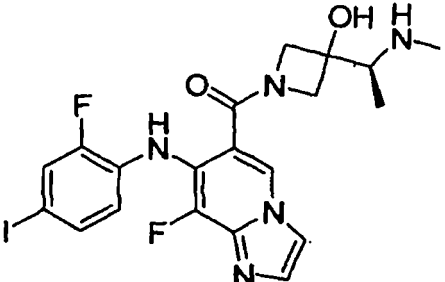
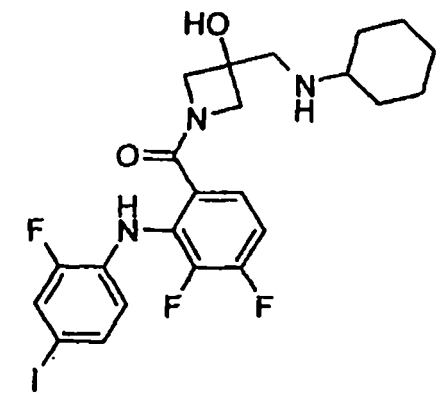
160		3-(1-aminoetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-ol
161		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-metilpiperidin-4-il]metil}amino)metil}azetidin-3-ol
162		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[4-(dimetilamino)butil]amino}metil}azetidin-3-ol
163		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-furan-2-iletil]amino}metil}azetidin-3-ol
164		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1-[(1,1-dimetiletil)amino]etil}azetidin-3-ol

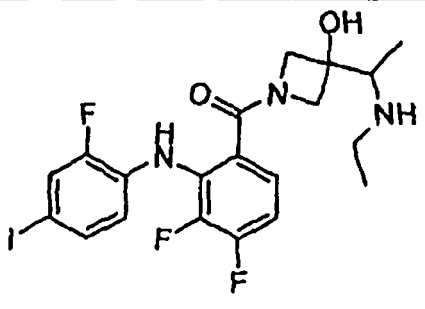
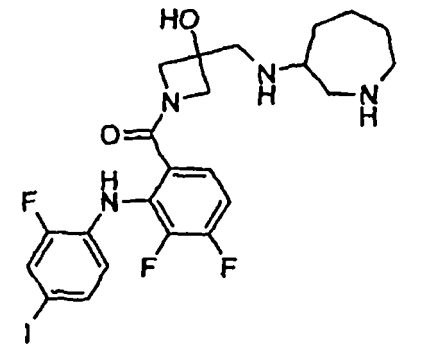
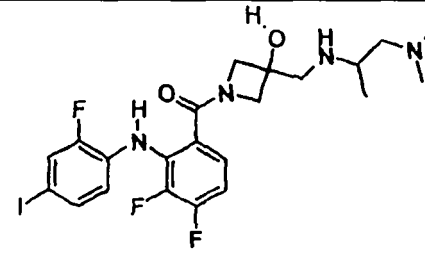
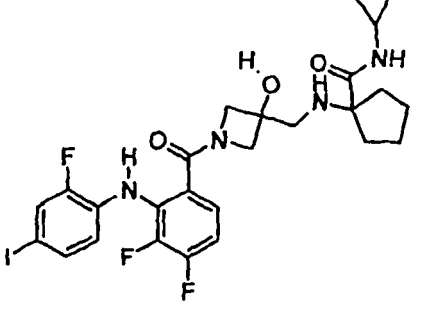
5 10	165		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4- yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2- etilbutil)amino)metil)azetidin-3-ol
15 20	166		1-[[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4- yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi-azetidin- 3-il]metil]pirrolidin-3-ol
25 30	167		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4- yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2S)-2- [(metiloxi)metil]pirrolidin-1-il]metil)azetidin-3-ol
35 40	168		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4- yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2- hidroxi)fenil)amino)metil]azetidin-3-ol

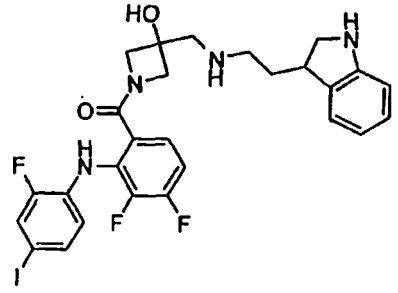
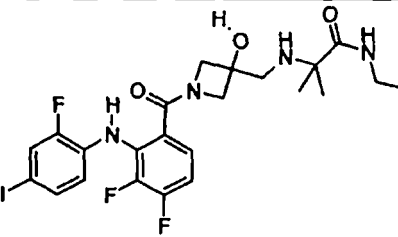
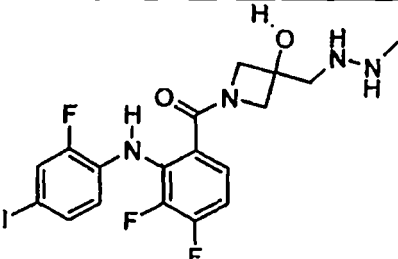
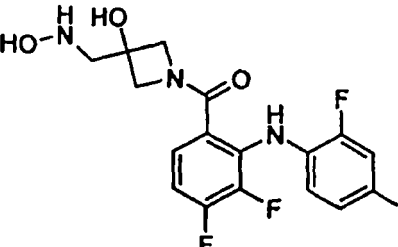
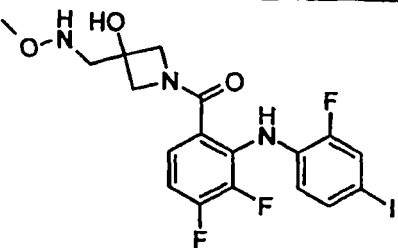
169		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((4-hidroxifenil)amino)metil)azetidin-3-ol
170		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((3-hidroxifenil)amino)metil)azetidin-3-ol
171		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((feniloxi)metil)azetidin-3-ol
172		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1r,3r,5R,7R)-tríciclo[3.3.1.1-3,7~]dec-2-ilamino)metil)azetidin-3-ol
173		3-(((1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il)metil)amino)propano-1,2-diol

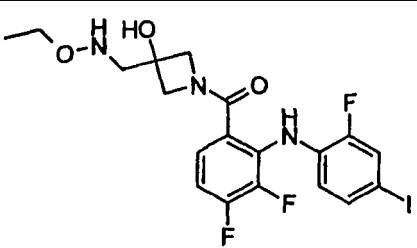
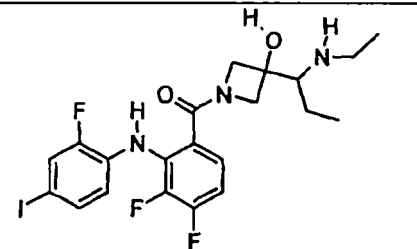
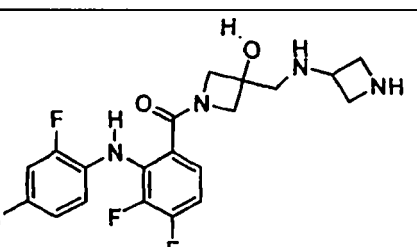
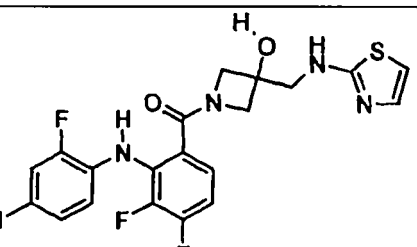
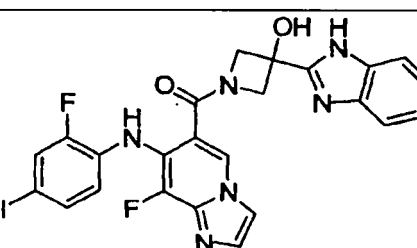
174		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil)-L-alanina
175		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(feniltio)metil]azetidin-3-ol
176		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil)-D-alanina
177		<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil)alaninato de metilo

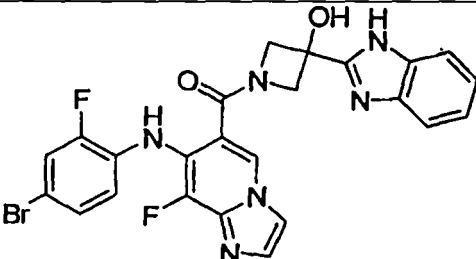
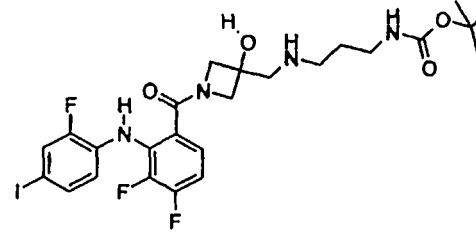
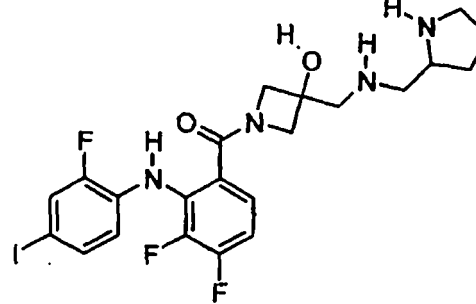
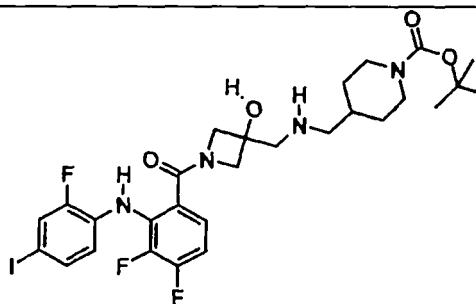
178		3-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil}-3-hidroxi)azetidin-3-il]metil)amino)oxi]propano-1,2-diol
179		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil}-3-([5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)amino)metil)azetidin-3-ol
180		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil}-3-([1-metilbutil]amino)metil)azetidin-3-ol
181		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil}-3-([1-metilpropil]amino)metil)azetidin-3-ol
182		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil}-3-([2-metilbutil]amino)metil)azetidin-3-ol

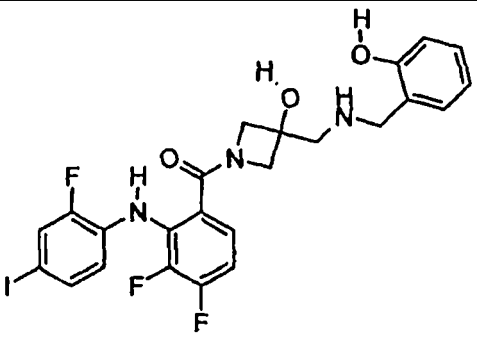
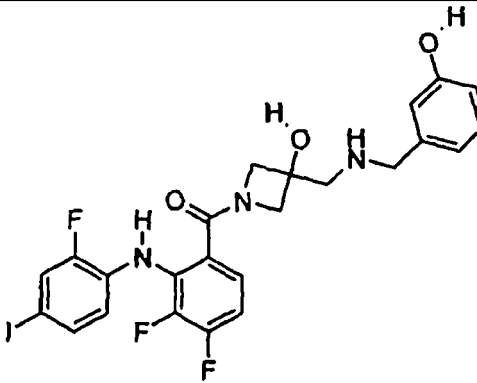
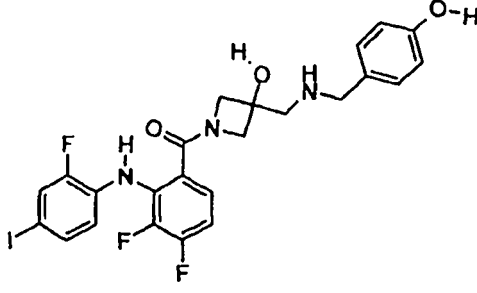
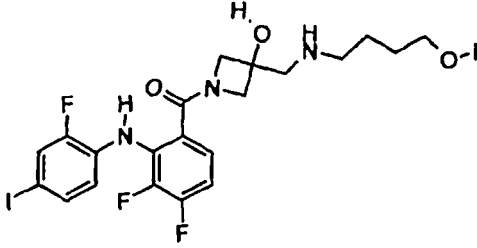
183		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)phenyl)carbonyl)-3-((pentilamino)metil)azetidin-3-ol
184		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-((8-fluoro-7-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonyl)azetidin-3-ol
185		1-((8-fluoro-7-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbonyl)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol
186		3-((ciclohexilamino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)fenil)carbonyl)azetidin-3-ol

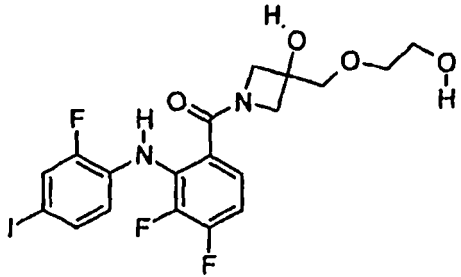
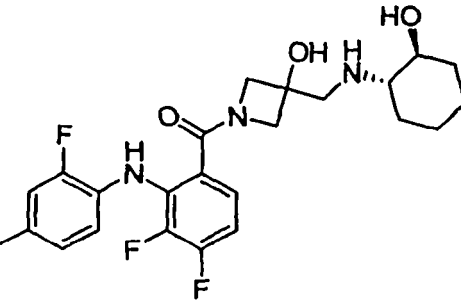
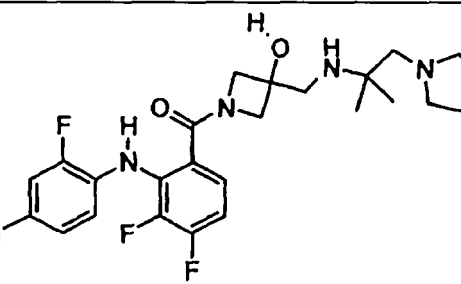
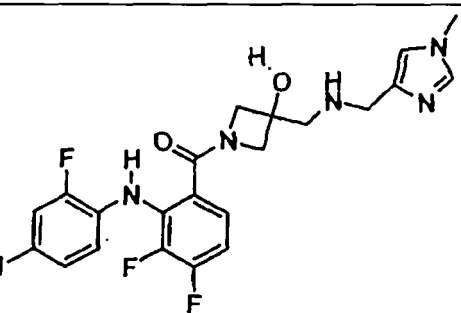
187		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(etilamino)etil]azetidin-3-ol
188		3-[(azepan-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
189		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(dimetilamino)-1-metiletil]amino}metil)azetidin-3-ol
190		N-ciclopropil-1-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-il]metil}amino)ciclopentanocarboxamida

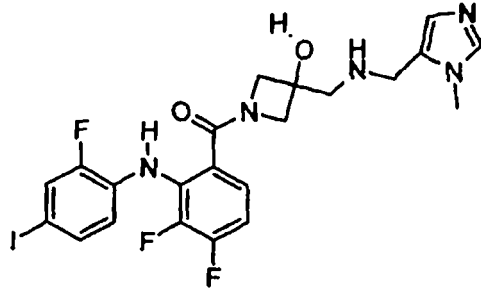
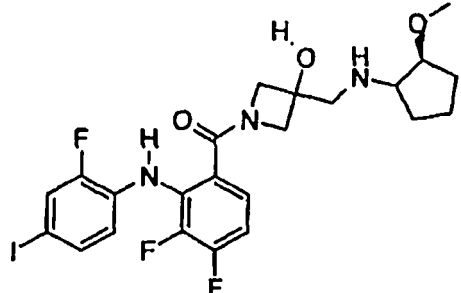
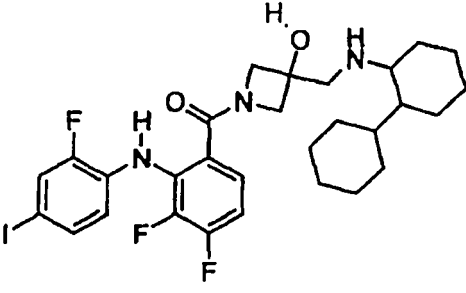
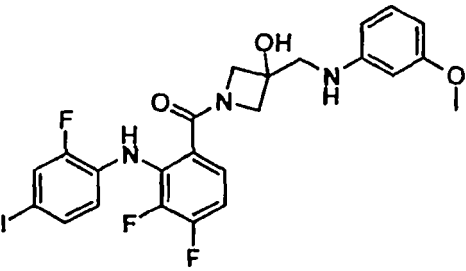
191		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]azetidin-3-ol
192		N-2-~-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidin-3-il]metil]-N-etil-2-metilalaninamida
193		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilhidrazino)metil]azetidin-3-ol
194		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(hidroxiamino)metil]azetidin-3-ol
195		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[metiloxi]amino]metil]azetidin-3-ol

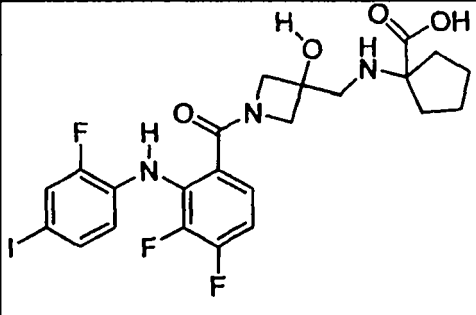
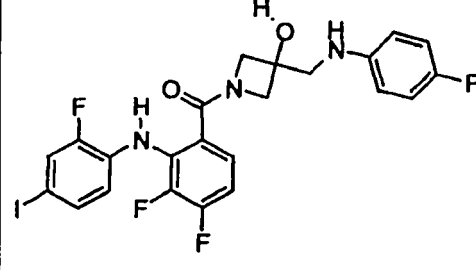
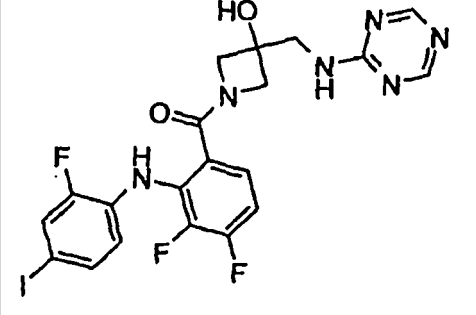
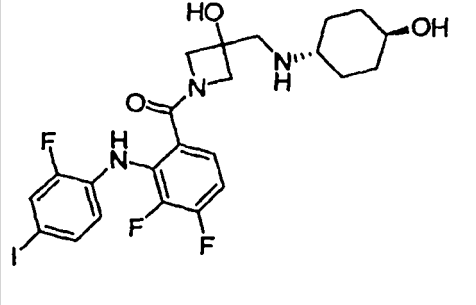
196		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{(etilossi)amino}metil}azetidin-3-ol
197		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(etilamino)propil]azetidin-3-ol
198		3-[(azetidin-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
199		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]azetidin-3-ol
200		3-(1H-benzimidazol-2-il)-1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)azetidin-3-ol

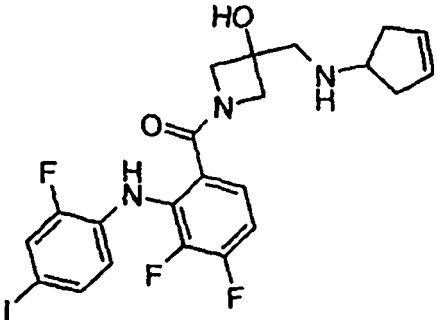
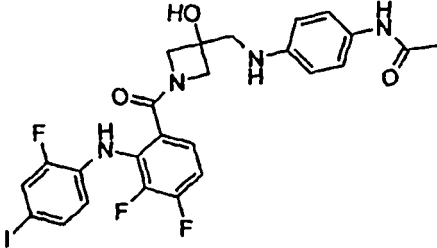
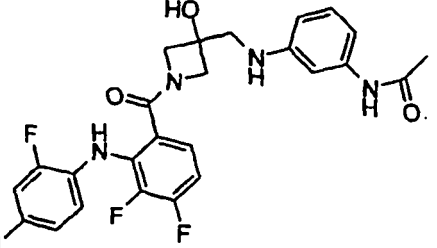
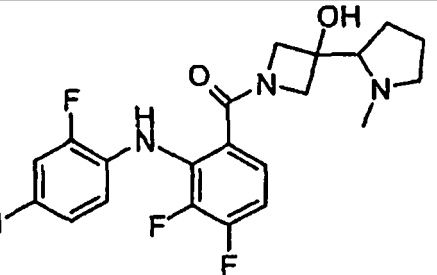
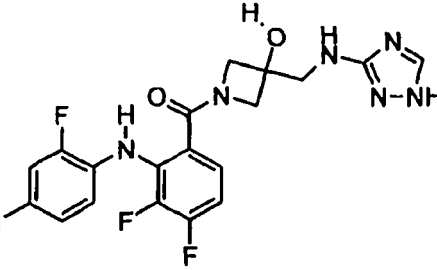
201		3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2- α]piridin-6-il}carbonil)azetidín-3-ol
202		[3-{{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il}metil} amino)propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo
203		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{pirrolidín-2-ilmetil}amino} metil}azetidín-3-ol
204		4-{{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il}metil}amino) metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

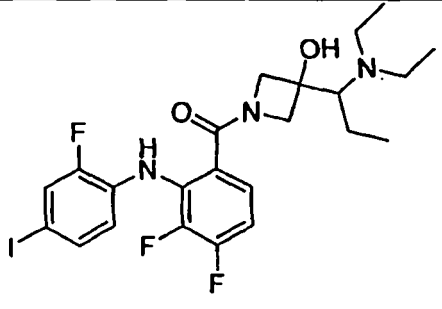
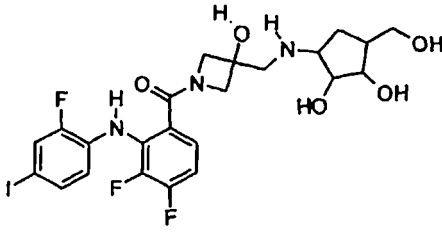
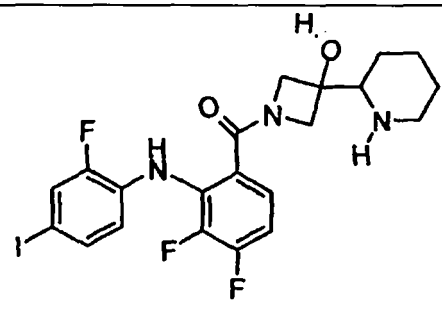
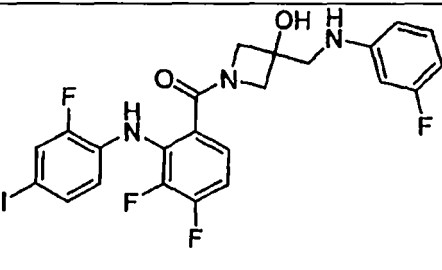
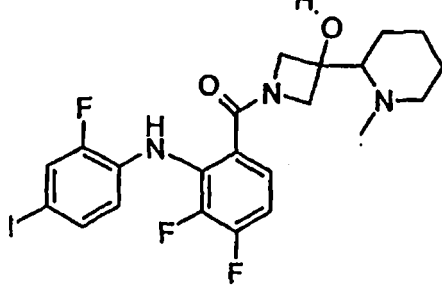
205		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(2-hidroxifenil)metil]amino}metil)azetidin-3-ol
206		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(3-hidroxifenil)metil]amino}metil)azetidin-3-ol
207		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(4-hidroxifenil)metil]amino}metil)azetidin-3-ol
208		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(4-hidroxibutil)amino]metil}azetidin-3-ol

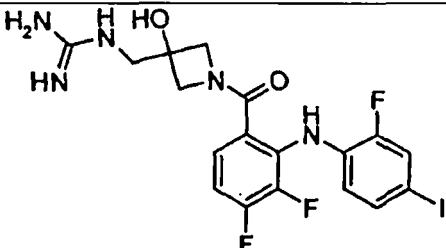
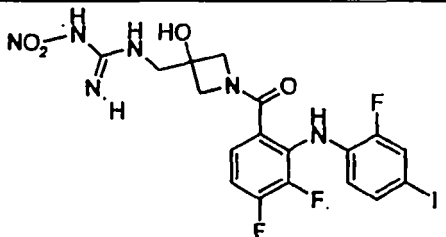
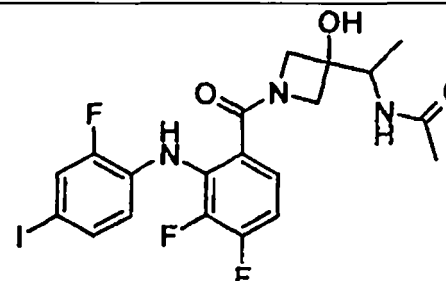
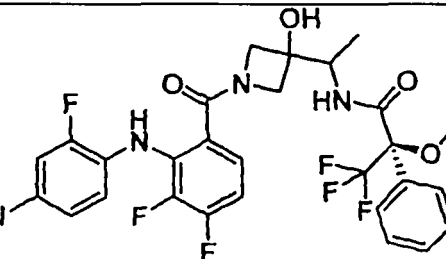
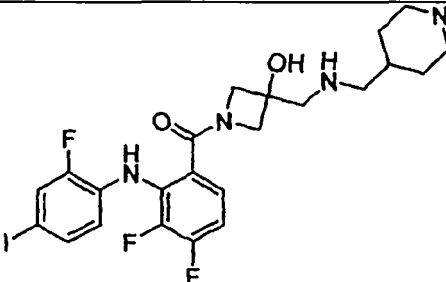
209		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4- yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2- hidroxi-etil)oxi)metil}azetidín-3-ol
210		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4- yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1S,2S)-2- hidroxiciclohexil)amino)metil}azetidín-3-ol
211		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4- yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1,1-dimetil-2- pirrolidin-1-iletil)amino)metil}azetidín-3-ol
212		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4- yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((1-metil-1H- imidazol-4-il)metil)amino)metil}azetidín-3-ol

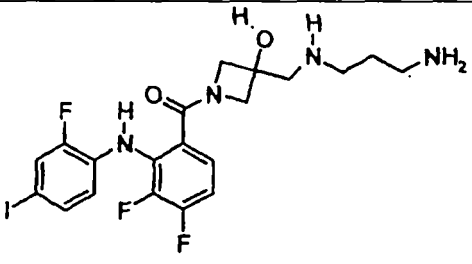
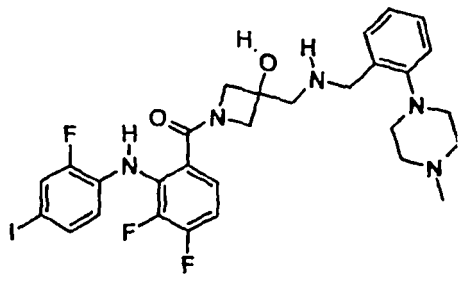
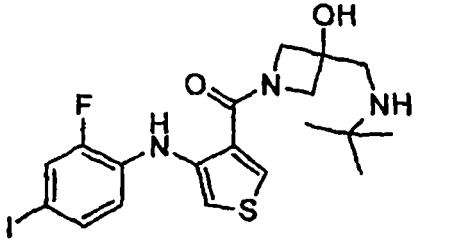
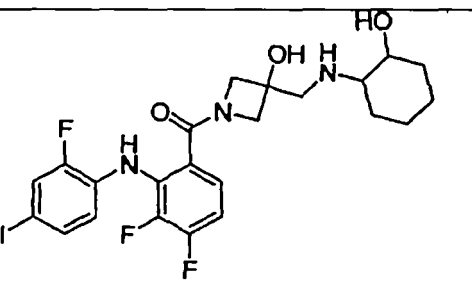
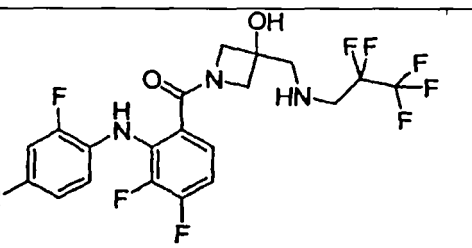
213		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino}metil)azetidin-3-ol
214		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(2S)-2-(metiloxi)ciclopentil]amino}metil)azetidin-3-ol
215		3-[[1,1'-bi(ciclohexil)-2-ilamino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
216		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-(metiloxi)fenil]amino}metil)azetidin-3-ol

217		ácido 1-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxi}azetidin-3-il)metil}amino)ciclopentanocarboxílico
218		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-{{(4-fluorofenil)amino}metil}azetidin-3-ol
219		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-{{(1,3,5-triazin-2-ilamino)metil}azetidin-3-ol
220		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-{{(trans-4-hidroxiciclohexil) amino}metil}azetidin-3-ol

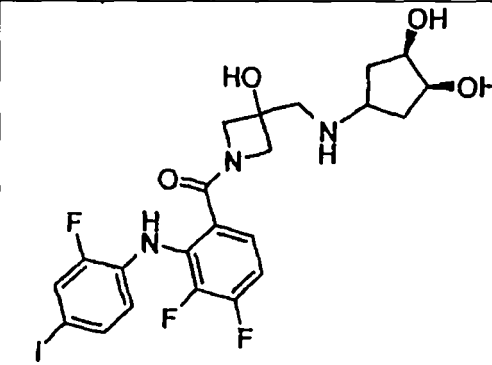
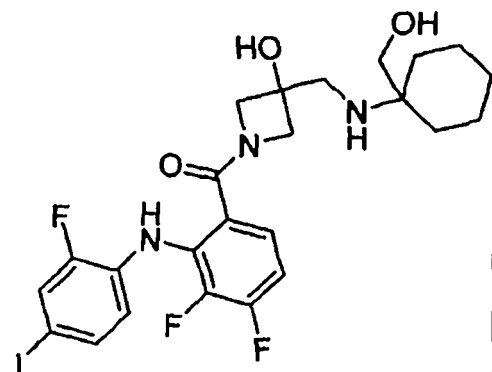
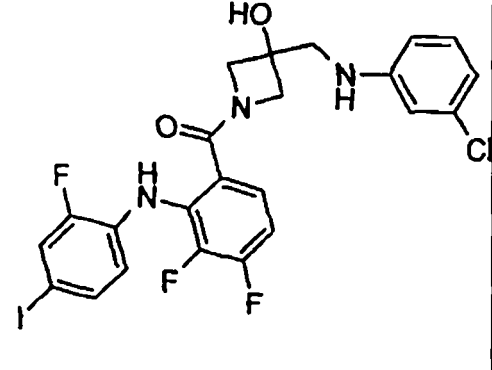
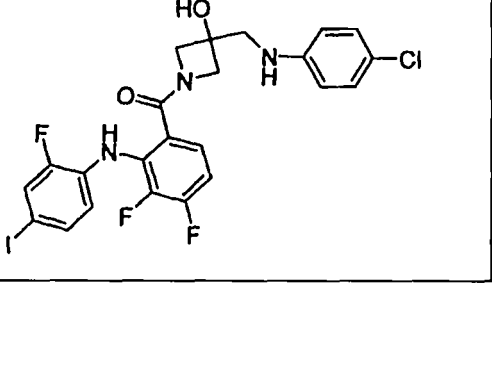
221		3-[(ciclopent-3-en-1-ilamino)metil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidin-3-ol
222		N-[4-({1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-idroxi}azetidin-3-il)metil]amino]fenil]acetamida
223		N-[3-({1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-idroxi}azetidin-3-il)metil]amino]fenil]acetamida
224		1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-(1-metilpirrolidin-2-il)azetidin-3-ol
225		1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)metil]azetidin-3-ol

226		3-[1-(diethylamino)propil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
227		3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidin-3-il]metil}amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol
228		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol
229		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3-fluorofenil)amino]metilazetidin-3-ol
230		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metilpiperidin-2-il)azetidin-3-ol

231		1-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi-azetidin-3-il]metil}guanidina
232		1-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi-azetidin-3-il]metil}-3-nitroguanidina
233		<i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi-azetidin-3-il]etil}acetamida
234		(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi-azetidin-3-il]etil}-3,3,3-trifluoro-2-(metilossi)-2-fenilpropanamida
235		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(piperidin-4-ilmetil)amino]metil)azetidin-3-ol

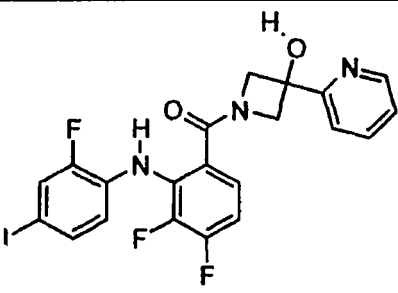
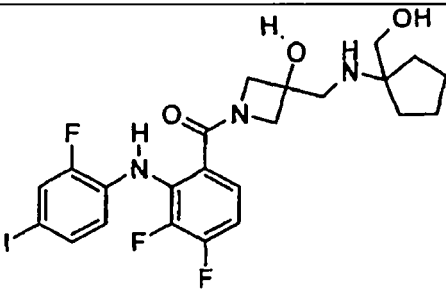
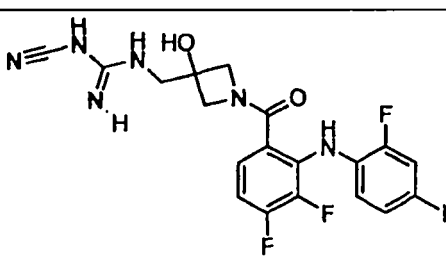
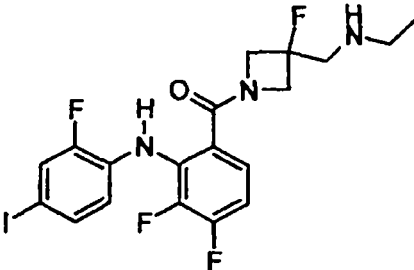
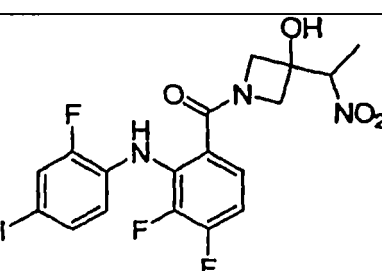
236		3-((3-aminopropil)amino)metil-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidin-3-ol
237		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)metil)amino)metil]azetidin-3-ol
238		3-(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-1-((4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-tienil)carbonil)azetidin-3-ol
239		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-hidroxiciclohexil)amino)metil)azetidin-3-ol
240		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino)metil)azetidin-3-ol

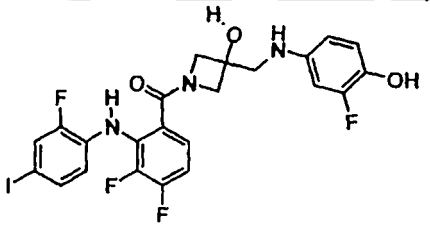
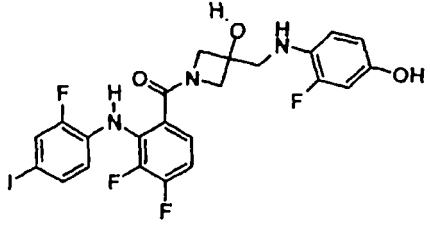
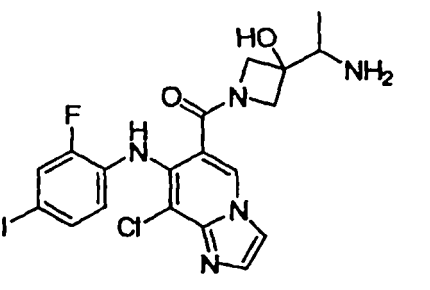
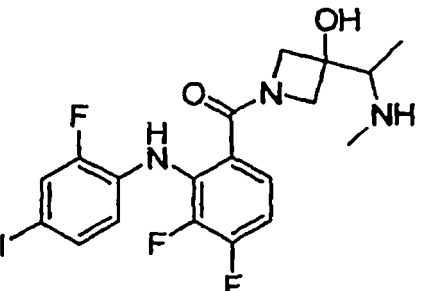
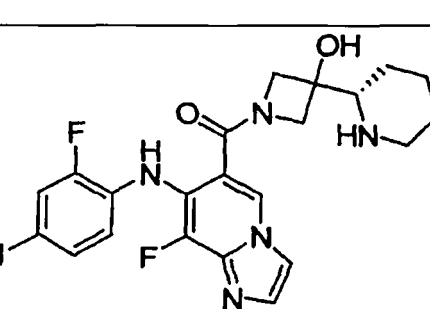
241		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]metil} azetidin-3-ol
242		N-[3-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi}azetidin-3-il)metil} amino]fenil}metanosulfonamida
243		N-{[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi}azetidin-3-il]metil} metanosulfonamida
244		3-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi}azetidin-3-il)metil}amino]-1H-pirazol-5-ol

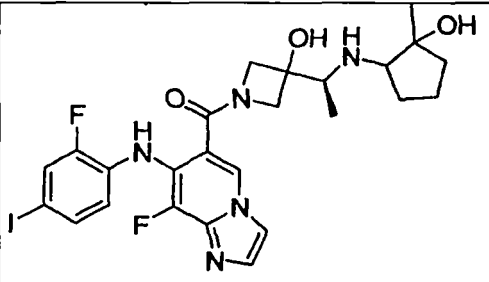
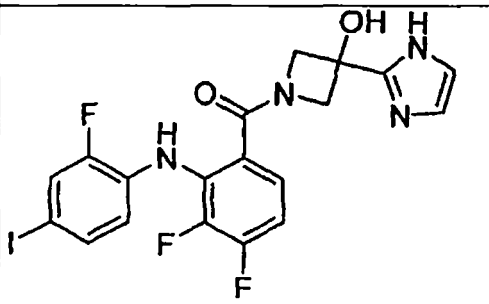
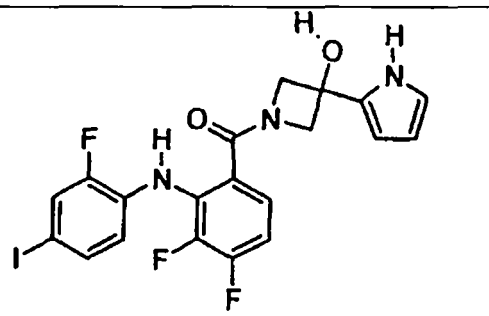
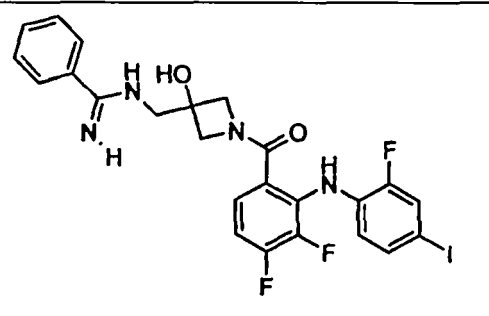
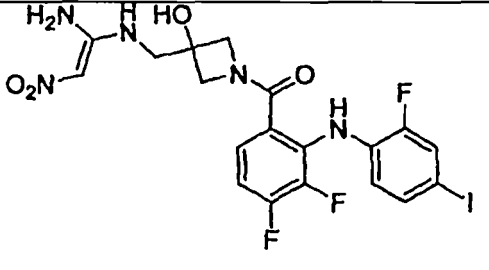
245		(1R,2S)-4-({[1-({[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] fenil]carbonil)-3-hidroxi]azetidin-3-il]metil}amino)ciclopentano-1,2-diol
246		1-({[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-({[1-(hidroximetil)ciclohexil]amino} metil)azetidin-3-ol
247		3-({[3-clorofenil]amino]metil}-1-({[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidin-3-ol
248		3-({[4-clorofenil]amino]metil}-1-({[3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)azetidin-3-ol

249		3-[(5-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidin-3-ol
250		1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino]metil]azetidin-3-ol
251		1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)azetidin-3-ol
252		(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxi]azetidin-3-il]etil]-3,3,3-trifluoro-2-(metilossi)-2-fenilpropanamida
253		1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(4-(metilossi)fenil)amino]metil]azetidin-3-ol

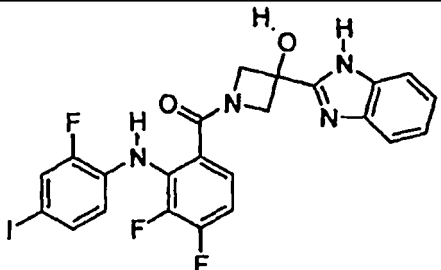
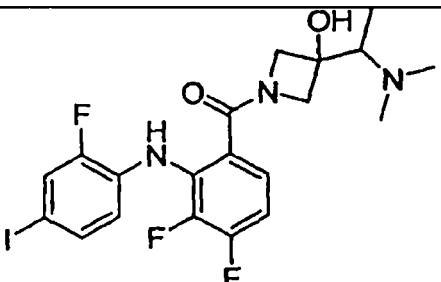
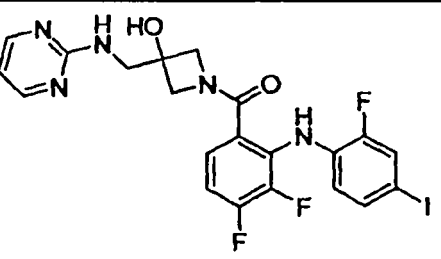
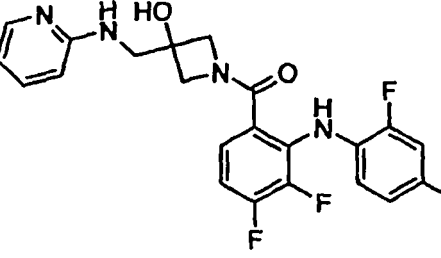
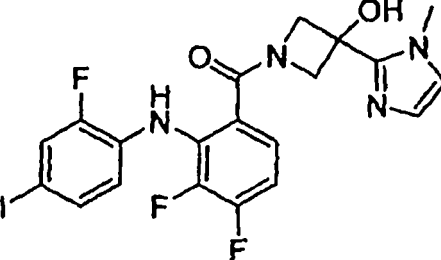
254		3-((1-amino-2-metilpropil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidina-3-ol
255		3-(((4-aminofenil)amino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidina-3-ol
256		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(((2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino) metil)azetidina-3-ol
257		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((1-((4-hidroxiciclohexil)amino) etil)azetidina-3-ol
258		(2xi)-2-desoxi-2-(((1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino) fenil)carbonil)-3-hidroxi)azetidina-3-il)metil)amino)-beta-D-arabino-hexopiranosido de metilo

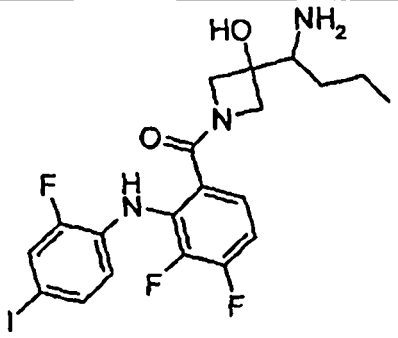
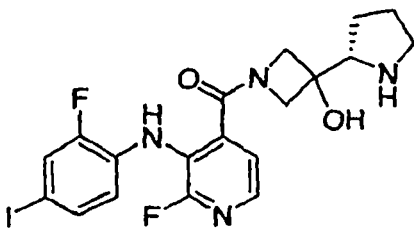
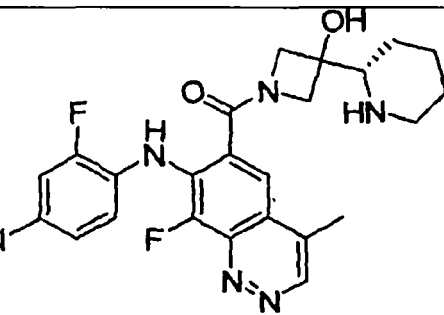
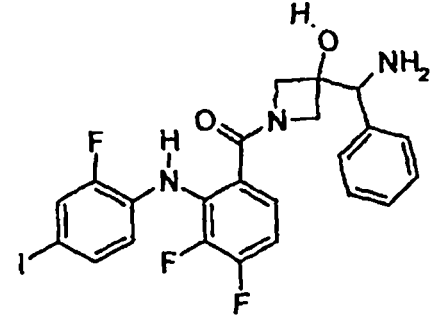
259		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piridin-2-ilazetidin-3-ol
260		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-(hidroximetil)ciclopentil] amino}metil)azetidin-3-ol
261		1-ciano-3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]metil}guanidina
262		6-({3-[(etilamino)metil]-3-fluoroazetidin-1-il}carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-iodofenil)anilina
263		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidin-3-ol

264		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)amino] metil]azetidin-3-ol
265		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)amino] metil]azetidin-3-ol
266		3-(1-aminoetil)-1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)azetidin-3-ol
267		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol
268		1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol

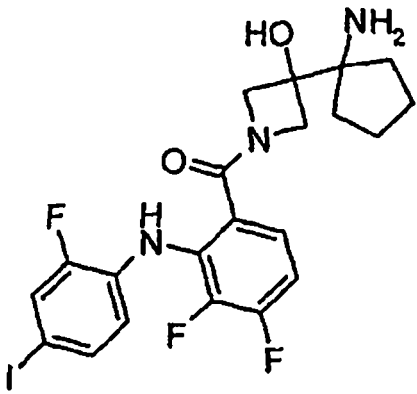
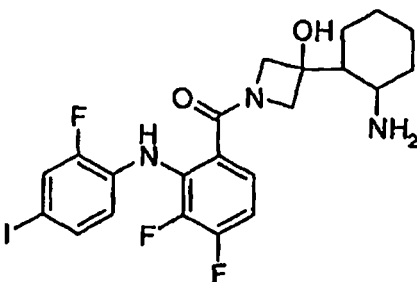
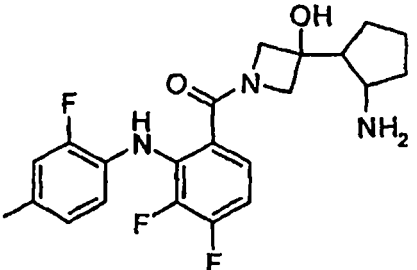
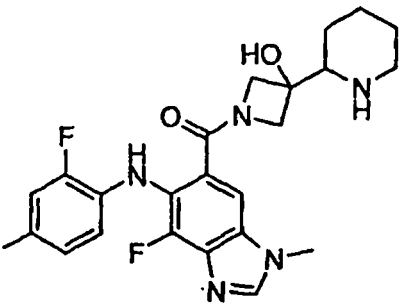
269		1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]imidazo[1,2-α]piridin-6-il}carbonil)-3-((1S)-1-[(2-idroxi-2-metilciclopentil) amino]etil)azetidin-3-ol
270		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1H-imidazol-2-il)azetidin-3-ol
271		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1H-pirrol-2-il)azetidin-3-ol
272		N-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi]azetidin-3-il]metil} bencenocarboximidamida
273		3-(((E)-1-amino-2-nitroetenil)amino)metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-ol

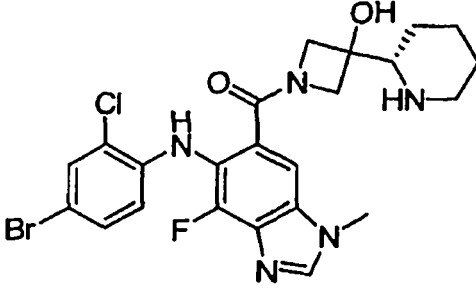
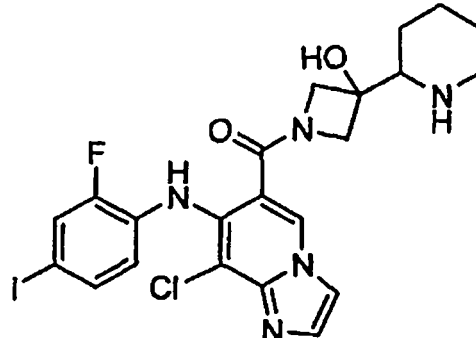
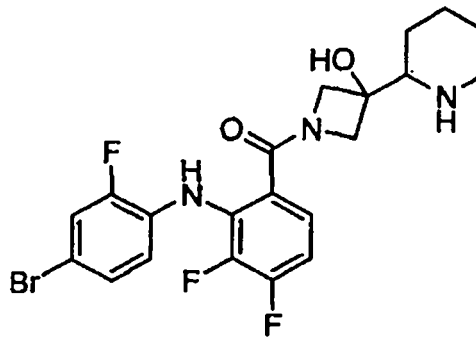
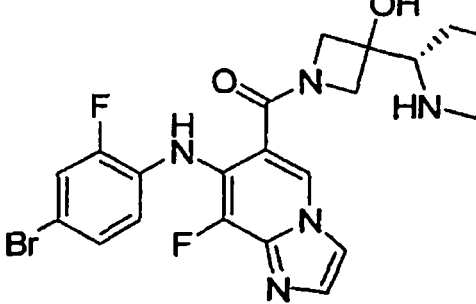
274		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(1-metil-1-nitroetil)azetidina-3-ol
275		3-(1-amino-1-metiletil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidina-3-ol
276		3-((1H-benzimidazol-2-ilamino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol
277		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((1H-imidazol-2-ilamino)metil)azetidina-3-ol
278		{1-[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-idroxi]etil}carbamato de metilo

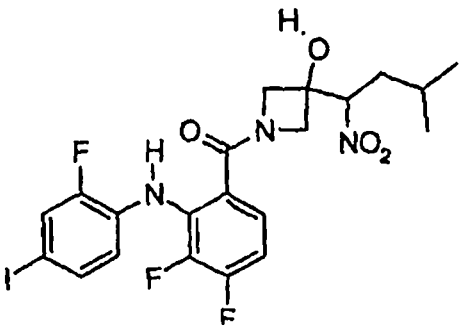
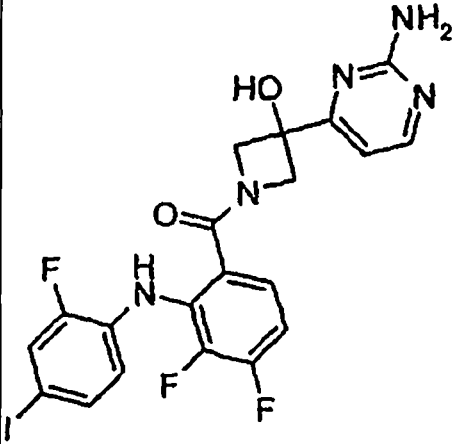
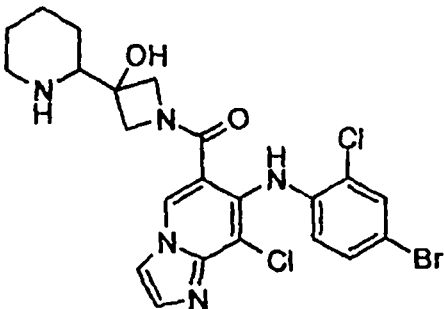
279		3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-ol
280		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-(dimetilamino)etil)azetidina-3-ol
281		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-(pirimidin-2-ilamino)metil)azetidina-3-ol
282		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-(piridin-2-ilamino)metil)azetidina-3-ol
283		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)azetidina-3-ol

284		3-((1-aminobutyl)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)phenyl)carbonyl)azetidin-3-yl)azetidin-3-ol
285		1-((2-fluoro-3-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)pyridin-4-yl)carbonyl)-3-((2S)-pyrrolidin-2-yl)azetidin-3-ol
286		1-((8-fluoro-7-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-4-methylquinolin-6-yl)carbonyl)-3-((2S)-piperidin-2-yl)azetidin-3-ol
287		3-((amino(phenyl)methyl)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)phenyl)carbonyl)azetidin-3-yl)azetidin-3-ol

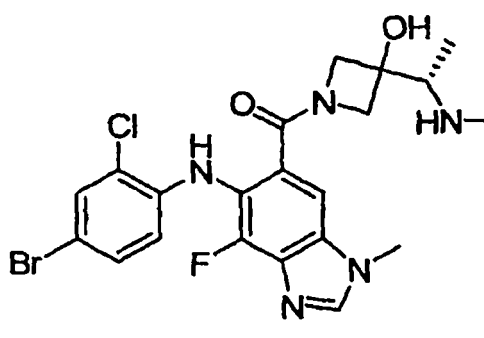
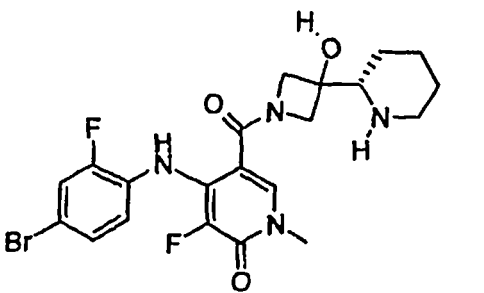
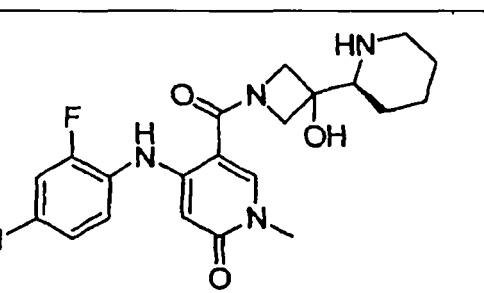
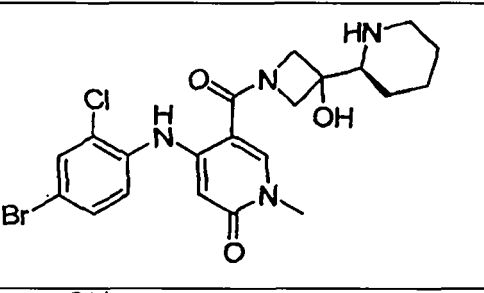
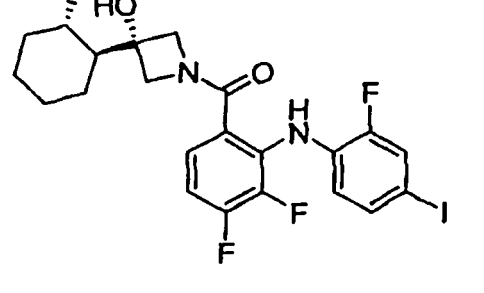
288		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)azetidin-3-ol
289		(2 <i>S</i>)-2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
290		1-({2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonil)-3-piperidin-2-il-azetidin-3-ol
291		3-(1-amino-3-hidroxi-3-propil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-azetidin-3-ol
292		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil)azetidin-3-ol

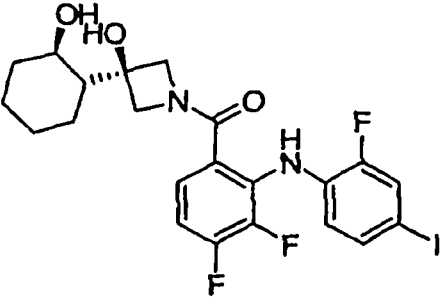
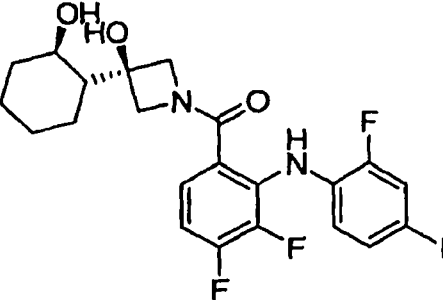
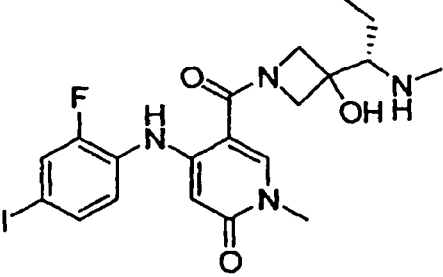
293		3-(1-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
294		3-(2-aminociclohexit)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
295		3-(2-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil}carbonil)-azetidin-3-ol
296		1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]-1-metil-1H-benzimidazol-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol

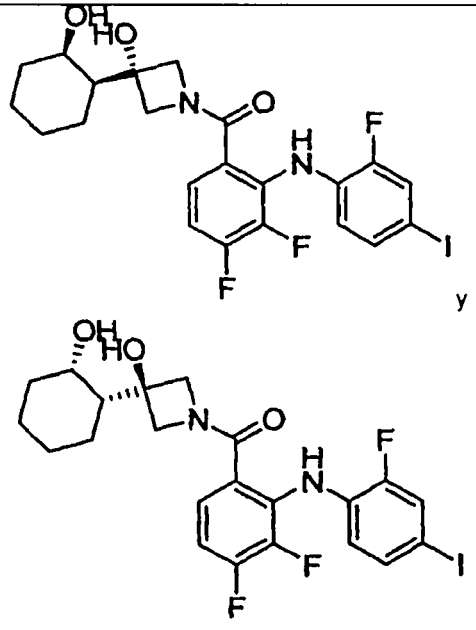
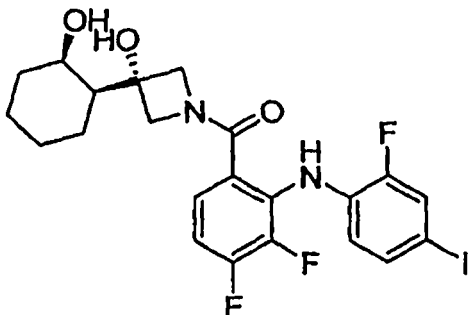
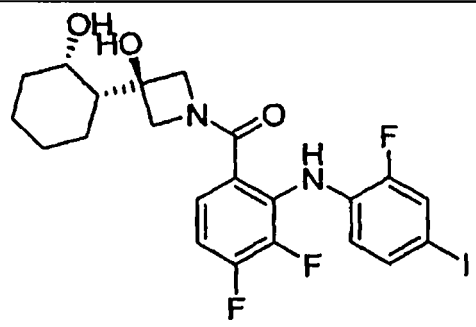
297		1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonyl)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol
298		1-({8-doro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonyl)-3-piperidin-2-ilazetidín-3-ol
299		1-({2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonyl)-3-piperidin-2-ilazetidín-3-ol
300		1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2-α]piridin-6-il}carbonyl)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol

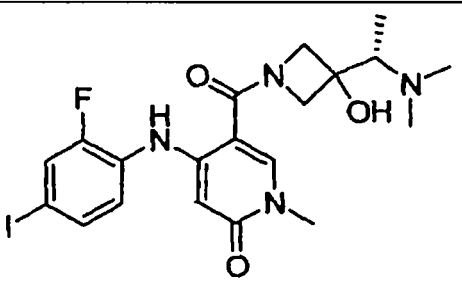
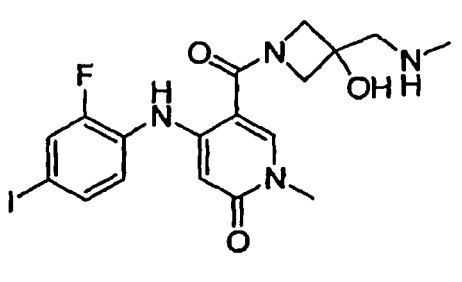
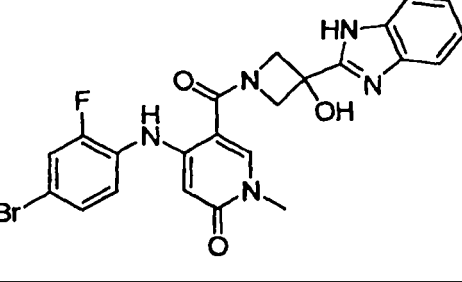
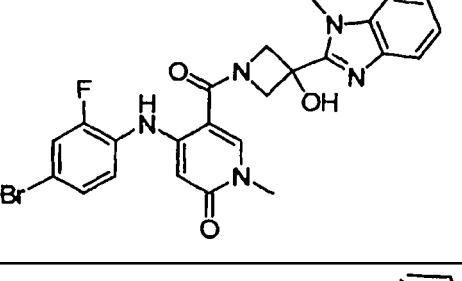
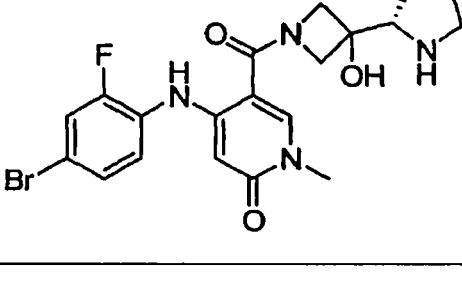
301		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(3-metil-1-nitrobutil)azetidin-3-ol
302		3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidin-3-ol
303		1-((7-((4-bromo-2-clorofenil)amino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il) carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol

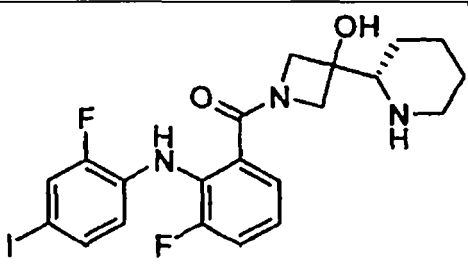
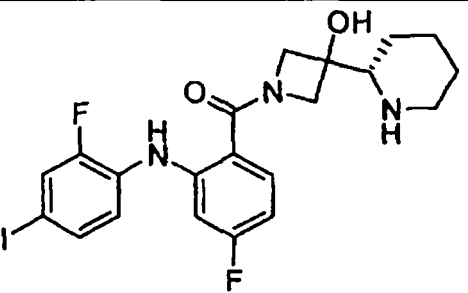
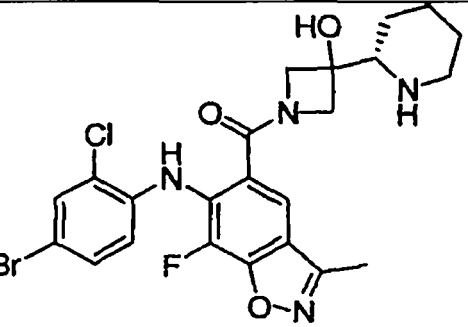
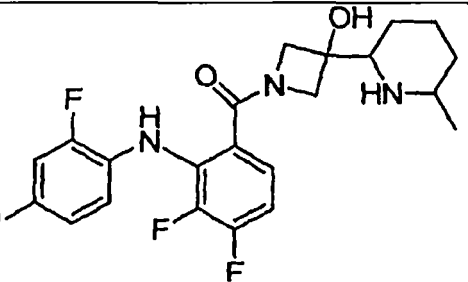
304		1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonyl)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
305		1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonyl)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
306		1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonyl)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
307		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonyl)azetidin-3-ol

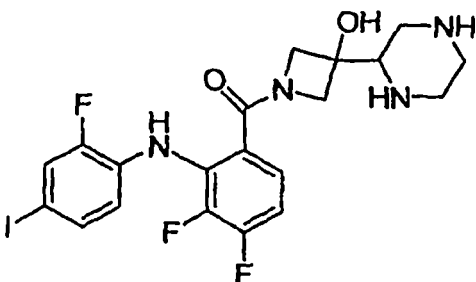
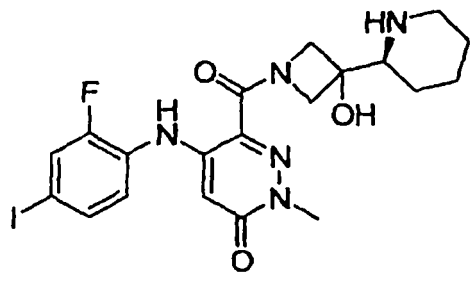
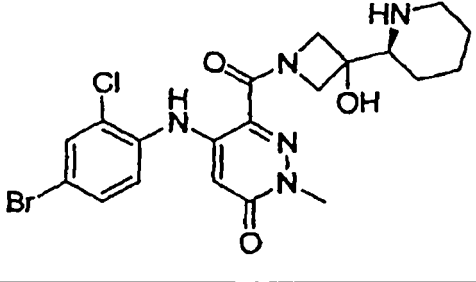
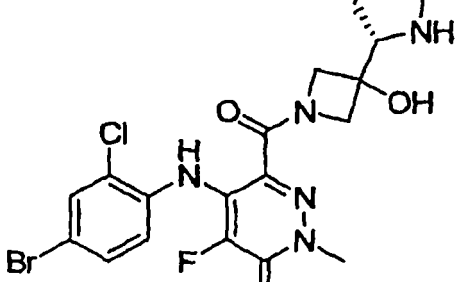
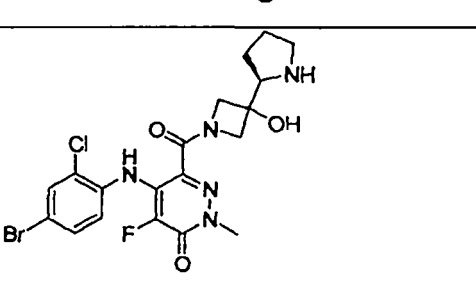
308		1-((5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il)carbonil)-3-[(1 <i>S</i>)-1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol
309		4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3-fluoro-5-[(3-hidroxi-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-1-il)carbonil]piridin-2(1 <i>H</i>)-ona
310		4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-[(3-hidroxi-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-1-il)carbonil]-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona
311		4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-[(3-hidroxi-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-1-il)carbonil]-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona
312		(±)-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(<i>trans</i>)-2-hidroxiciclohexil]azetidin-3-ol

		
313		(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)azetidin-1-il)metanona
314		(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)azetidin-1-il)metanona
315		4-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(1S)-1-(metilamino)propil]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

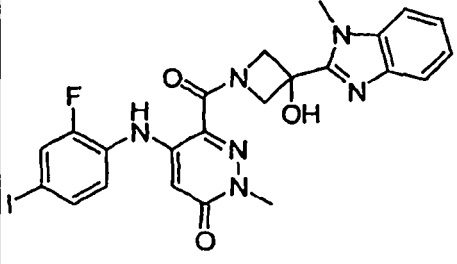
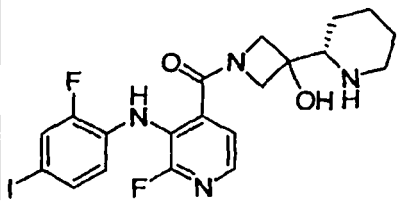
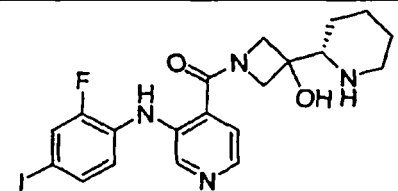
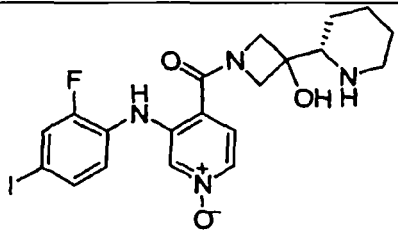
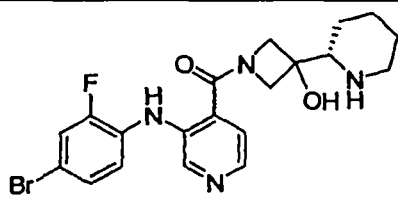
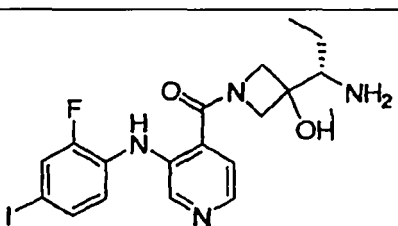
5 10 15 20 25	316		(±)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(<i>cis</i>)-2-hidroxiciclohexil]azetidin-3-ol
30 35	317		(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxiciclohexil) azetidin-1-il)metanona
40 45 50	318		(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil)(3-hidroxi-3-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxiciclohexil) azetidin-1-il)metanona

319		5-({3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]-3-hidroxi-azetidin-1-il}carbonil)-4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metilpiridin-2(1H)-ona
320		4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(metilamino)metil]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
321		5-[[3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-hidroxi-azetidin-1-il]carbonil]-4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-1-metilpiridin-2(1H)-ona
322		4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-[[3-hidroxi-3-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)azetidin-1-il]carbonil]-1-metilpiridin-2(1H)-ona
323		4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

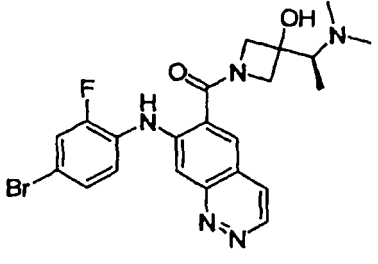
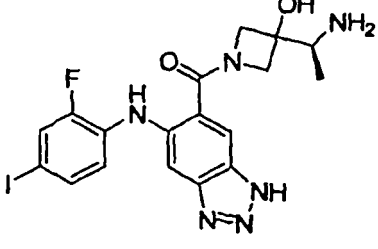
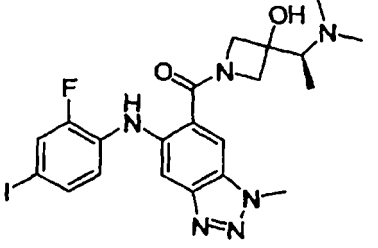
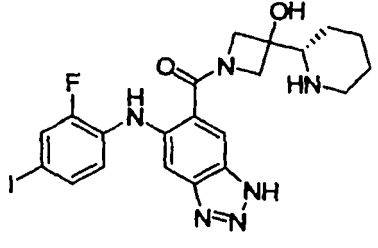
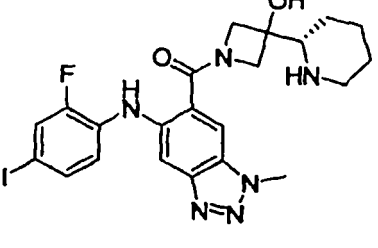
324		1-((3-fluoro-2-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)phenyl)carbonyl)-3-((2S)-piperidin-2-yl)azetidin-3-ol
325		1-((4-fluoro-2-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)phenyl)carbonyl)-3-((2S)-piperidin-2-yl)azetidin-3-ol
326		1-((6-((4-bromo-2-chlorophenyl)amino)-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)carbonyl)-3-((2S)-piperidin-2-il)azetidin-3-ol
327		1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)phenyl)carbonyl)-3-(6-metilpiperidin-2-il)azetidin-3-ol

328		1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperazin 2-ilazetidín-3-ol
329		5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona
330		5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona
331		5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-6-({3-hidroxi-3-[(2S)-pirrolidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona
332		5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-6-({3-hidroxi-3-[(2R)-pirrolidín-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona

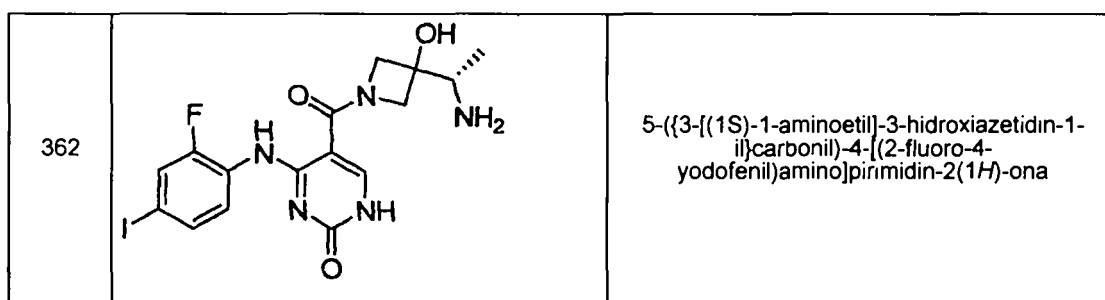
333		6-((3-((1S)-1-aminoetil)-3-hidroxi azetidin-1-il) carbonil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil) amino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
334		6-((3-((1S)-1-aminoetil)-3-hidroxi azetidin-1-il) carbonil)-5-((4-bromo-2-clorofenil) amino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
335		5-((4-bromo-2-clorofenil) amino)-6-((3-((1S)-1-((3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil) amino)etil)-3-hidroxi azetidin-1-il) carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
336		5-((4-bromo-2-fluorofenil) amino)-6-((3-hidroxi-3-((1S)-1-((2-hidroxi-2-metilciclopentil) amino)propil) azetidin-1-il) carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
337		6-((3-((1S)-1-aminopropil)-3-hidroxi azetidin-1-il) carbonil)-5-((4-bromo-2-fluorofenil) amino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
338		6-((3-((1H-benzimidazol-2-il)-3-hidroxi azetidin-1-il) carbonil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil) amino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

339		5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-[[3-hidroxi-3-(1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)azetidin-1-il]carbonil]-2-metilpiridazin-3(2 <i>H</i>)-ona
340		1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
341		1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
342		1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
343		1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-bromofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
344		3-[(1 <i>S</i>)-1-aminopropil]-1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)azetidin-3-ol

345		1-({3-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)propil]azetidin-3-ol
346		(1R,2S)-4-({(1S)-1-[1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-hidroxi]azetidin-3-il}propil)amino)ciclopentano-1,2-diol
347		1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinolin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
348		1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinolin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
349		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolin-6-il}carbonil)azetidin-3-ol
350		1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolin-6-il}carbonil)-3-[(1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]etil]azetidin-3-ol

351		1-({7-[(4-bromo-2-fluorophenyl)amino]cinolin-6-yl}carbonyl)-3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]azetidin-3-ol
352		3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-yl}carbonyl)azetidin-3-ol
353		3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]-1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-yl}carbonyl)azetidin-3-ol
354		1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-yl}carbonyl)-3-[(2S)-piperidin-2-yl]azetidin-3-ol
355		1-({5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-yl}carbonyl)-3-[(2S)-piperidin-2-yl]azetidin-3-ol

356		1-((5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil)-3-((1 <i>S</i>)-1-((2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino)etil)azetidín-3-ol
357		3-((1 <i>S</i>)-1-aminoetil)-1-((4-fluoro-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil)azetidín-3-ol
358		1-((4-fluoro-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil)-3-((2 <i>S</i>)-piperidín-2-il)azetidín-3-ol
359		5-((3-((1 <i>S</i>)-1-aminoetil)-3-hidroxi-azetidín-1-il)carbonil)-6-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona
360		6-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-5-((3-hidroxi-3-((2 <i>S</i>)-piperidín-2-il)azetidín-1-il)carbonil)pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona
361		4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-5-((3-hidroxi-3-((2 <i>S</i>)-piperidín-2-il)azetidín-1-il)carbonil)pirimidín-2(1 <i>H</i>)-ona



Administración general

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de MEK de acuerdo con la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones diferentes, la administración puede ser preferiblemente por vía oral. La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse mediante cualquier modo aceptado de administración o agente que tenga utilidad similar. Por tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal, o rectal, en forma de un sólido, semi-sólido, polvo liofilizado, o en formas de dosificación líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina blanda elástica y dura, polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, preferiblemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración simple de dosificaciones precisas.

Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como agente activo y, además, pueden incluir vehículos y adyuvantes, etc.

Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes, y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácidos sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse por el uso de agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, antioxidantes, y similares, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para administración oral, se prefieren formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran mala biodisponibilidad en base al principio de que la biodisponibilidad puede aumentarse aumentando el área de superficie, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm en el que el material activo está mantenido en una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de Estados Unidos N° 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia de fármaco se pulveriza en nanopartículas (tamaño promedio de partícula de 400 nm) en presencia de un tensioactivo y después se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que muestra biodisponibilidad notablemente elevada.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de medios, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos.

Una vía específica de administración es la oral, usando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de gravedad de la patología a tratar.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o

vehículo) habitual inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábica, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, croscarmelosa sódica, silicatos complejos, y carbonato sódico, (e) retardantes de solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

Las formas de dosificación sólidas, como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse con recubrimientos y revestimientos, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes calmantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones impregnadas que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de dosificación se preparan, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto o compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, tetrahidrofurfuril alcohol, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán; o mezclas de estas sustancias, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con, por ejemplo, excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto, se funden cuando están en un cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo en la misma.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones, e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, y soluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Pueden usarse gases comprimidos para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Generalmente, dependiendo del modo pretendido de administración, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán aproximadamente del 1% a aproximadamente el 99% en peso de un compuesto o compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y del 99% al 1% en peso de un excipiente farmacéutico aceptable. En un ejemplo, la composición tendrá entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 75% en peso de un compuesto o compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los especialistas en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una patología de acuerdo con los contenidos de esta invención.

Los compuestos de la invención, o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz que variará dependiendo de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, pero corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la patología particular, y la terapia que esté experimentando el destinatario. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg por día. Para un adulto humano normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día es un ejemplo. La dosificación específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la

dosificación puede depender de varios factores incluyendo las necesidades del paciente, la gravedad de la afección que se está tratando, y la actividad farmacológica del compuesto que se está usando. La determinación de las dosificaciones óptimas para un paciente particular es bien conocida para los especialistas en la técnica.

5 Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descritos anteriormente y los demás agentes farmacéuticamente activos dentro de su intervalo de dosis aprobado. Los compuestos de la presente invención, pueden usarse, como alternativa, secuencialmente con agentes farmacéuticamente aceptables conocidos cuando sea inapropiada una formulación de combinación.

10 Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I se describen a continuación en los Ejemplos de composición farmacéutica.

Utilidad

15 Ciertos compuestos de esta invención se han ensayado usando el ensayo descrito en el Ejemplo biológico 1 y se ha determinado que son inhibidores de MEK. Como dichos compuestos de Fórmula I son útiles para tratar enfermedades, particularmente el cáncer en el que la actividad MEK contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, el cáncer en el que la actividad MEK contribuye a su patología y/o sintomatología incluyen melanomas
20 malignos, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer pulmonar, cáncer papilar y anaplásico de tiroides, y cánceres endometrioides de ovario, y similares.

Los ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad MEK y la inhibición de la misma por los compuestos, son conocidos en la técnica. Por ejemplo, véase el documento WO 2006/061712 para medir MEK1 y MEK2 *in vitro*. Para
25 detalles adicionales de un ensayo *in vitro* para medir la actividad MEK, véanse los Ejemplos biológicos, Ejemplo 1 *infra*. Siguiendo los ejemplos descritos en este documento, así como lo descrito en la técnica, un especialista en la técnica puede determinar la actividad inhibidora de un compuesto de esta invención.

Los ensayos para medir la eficacia *in vitro* en el tratamiento del cáncer son conocidos en la técnica. Por ejemplo,
30 véase el documento WO 2006/061712, que se incorpora en este documento por referencia, para ensayos basados en células para cáncer de colon. Además, los modelos tumorales basados en células se describen en los Ejemplos biológicos, Ejemplo 2 y 3 *infra*.

Los especialistas en la técnica conocen modelos *in vivo* adecuados para cáncer (incluyendo el documento WO
35 2006/061712). Para detalles adicionales de modelos *in vivo* para cáncer colorrectal, melanoma, adenocarcinoma de mama, y carcinoma anaplásico de pulmón, véase el Ejemplo biológico 4, *infra*.

Síntesis general

40 Los compuestos de esta invención pueden prepararse por los procedimientos sintéticos descritos a continuación. Los materiales de partida y reactivos usados para preparar estos compuestos están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Bachem (Torrance, Calif.), o se preparan por métodos conocidos por los especialistas en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser
45 and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4ª Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son simplemente ilustrativos de algunos métodos por los cuales pueden sintetizarse los compuestos de esta invención, y pueden hacerse diversas
50 modificaciones a estos esquemas y se les sugerirán a los especialistas en la técnica remitidos a esta descripción. Los materiales de partida y los intermedios de reacción pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

55 Salvo que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en este documento tienen lugar a presión atmosférica y sobre un intervalo de temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C, más preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 125°C y muy preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiental (o ambiente), por ejemplo, a aproximadamente 20°C. Salvo que se indique otra cosa (como en el caso de una hidrogenación), todas las reacciones se realizan en una atmósfera de nitrógeno.

60 Los profármacos pueden prepararse por técnicas conocidas para los especialistas en la técnica. Estas técnicas generalmente modifican los grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados regeneran los grupos funcionales originales por manipulación rutinaria o *in vivo*. Pueden prepararse amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos convencionales. Se proporciona un análisis minucioso de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos cuales se incorporan en este documento por referencia para todos los
65 propósitos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternarios en su estructura. Los compuestos de Fórmula I que pueden prepararse a través de las síntesis descritas en este documento pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos, y en forma de mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Se pretende que todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos, e isómeros geométricos estén dentro del alcance de esta invención. Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando está presente una cetona o aldehído, la molécula puede existir en la forma enol; cuando está presente una amida, la molécula puede existir en forma del ácido imídico; y cuando está presente una enamina, la molécula puede existir en forma de una imina. Todos estos tautómeros están dentro del alcance de la invención.

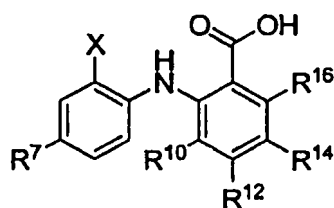
La presente invención también incluye derivados N-óxido y derivados protegidos de compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno puede convertirse en un N-óxido por métodos bien conocidos en la técnica. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contenga uno o más átomos de nitrógeno, estos grupos pueden protegerse con un "grupo protector" o "grupo de protección" adecuado. Puede encontrarse una lista extensa de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1991, cuya descripción se incorpora en este documento por referencia en su totalidad. Los derivados protegidos de los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica.

Los métodos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros individuales de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) pueden resolverse por métodos conocidos para los especialistas en la técnica, por ejemplo por: formación de sales o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; mediante la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía gaseosa-líquida o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, puede necesitarse una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, puede sintetizarse un enantiómero específico por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero particular, el enantiómero componente mayoritario puede enriquecerse adicionalmente (con pérdida concomitante en el rendimiento) por recristalización.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la presente invención.

La química para la preparación de los compuestos de esta invención es conocida para los especialistas en la técnica.

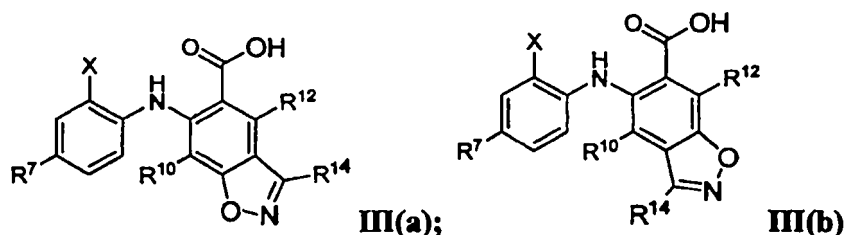
Un intermedio de Fórmula II:



II

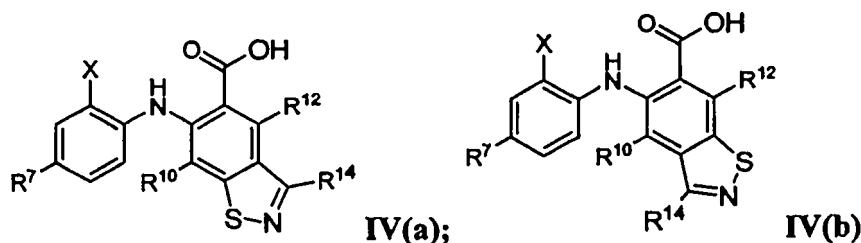
donde R⁷, X, R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo A puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, véanse (por ejemplo) los documentos US 7.019.033, WO 2002006213, WO 2003062191, WO 2003062189, WO 2002018319, WO2001005392, WO 2000064856, WO 2001005392, WO 9901421, WO 2004056789, Davis, E. M. *et al. Org. Process Res. & Dev.* **2005**, 9, 843-6, y Shapiro, N. *et al. Synthetic Commun.* **2005**, 35, 2265-9 que se incorporan en este documento por referencia. Los siguientes intermedios se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en las referencias anteriores: ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico; ácido 2-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-3,4-difluorobenzoico; ácido 4-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico; ácido 4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico; y ácido 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3,4-difluorobenzoico.

Un intermedio de Fórmula III(a) o III(b):



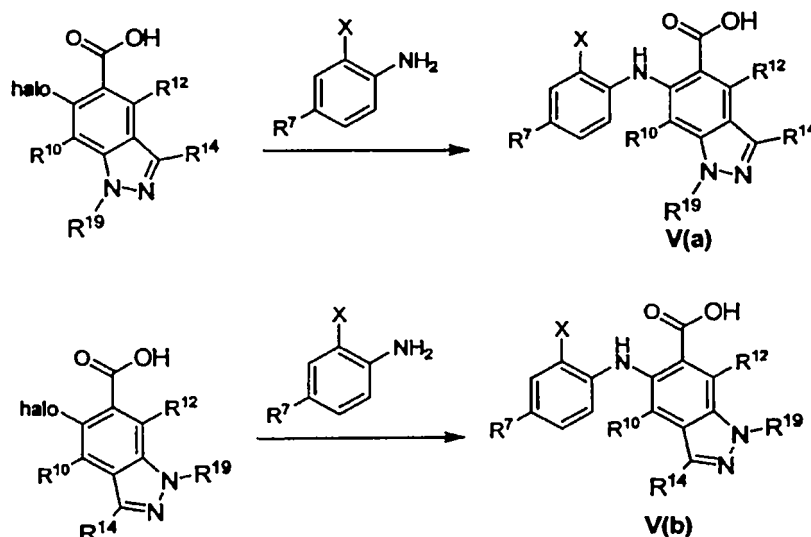
donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular para la fórmula III(a), donde R^{14} es amino o alquilo (particularmente metilo); R^{10} es halo (particularmente fluoro); R^7 es hidrógeno o halo (particularmente bromo o cloro); X es halo (particularmente cloro); y R^{12} es hidrógeno, véanse, por ejemplo, los documentos WO2006030610, US2005049419, y US2005/0054701 que se incorporan en este documento por referencia. El ácido 6-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-carboxílico se preparó usando métodos similares a los descritos en los documentos WO2006030610, US2005049419, y US2005/0054701.

Un intermedio de Fórmula IV(a) o IV(b):



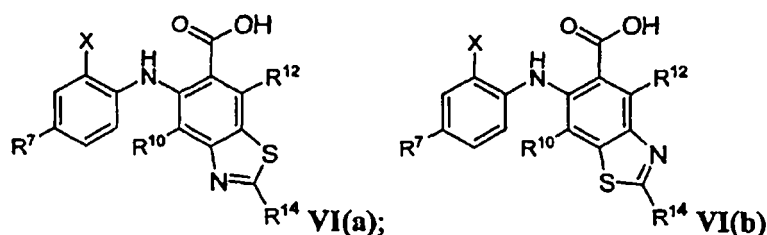
donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica.

Un intermedio de Fórmula V(a) o V(b):



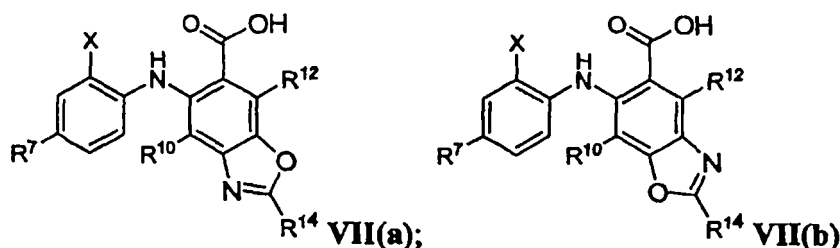
donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{19} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular el precursor halo de V(a) puede prepararse usando, por ejemplo, los documentos WO2003101968 y WO2002083648 que se incorporan en este documento por referencia. En particular, el precursor halo de V(b) puede prepararse usando, por ejemplo, los documentos US2004192653, US2004180896, US2004176325 que se incorporan en este documento por referencia. Los precursores halo después se hacen reaccionar con una anilina apropiada para producir los intermedios de Fórmula V(a) y V(b).

Un intermedio de Fórmula VI(a) o VI(b):



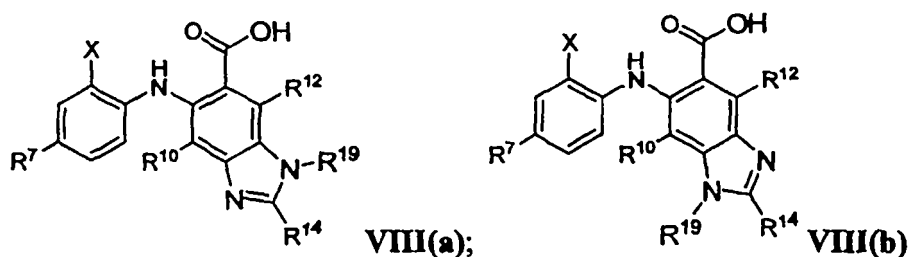
donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, para VI(b) véanse, por ejemplo, los documentos WO2000042022 y WO2001005390 que se incorporan en este documento por referencia.

Un intermedio de Fórmula VII(a) o VII(b):



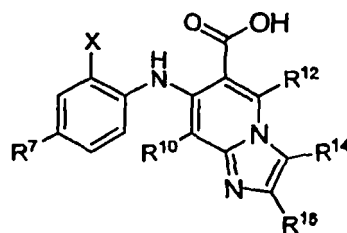
donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. Para el intermedio VII(b) véanse, por ejemplo, los documentos WO2001005390 y WO2000042022 que se incorporan en este documento por referencia.

Un intermedio de Fórmula VIII(a) o VIII(b):



donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{19} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular para la fórmula VIII (b) donde R^{10} es halo (particularmente flúor), R^{12} es hidrógeno, R^{14} es hidrógeno, y R^{19} es hidrógeno o alquilo (particularmente metilo) o alquenilo (particularmente alilo), véanse los documentos WO 05/023251, WO2005009975, y WO2001005390 que se incorporan en este documento por referencia. En particular para VIII(a) donde X es halo (particularmente cloro o flúor) o alquilo (particularmente metilo), R^7 es halo (particularmente yodo, bromo, o cloro) o haloalcoxi (particularmente trifluorometoxi), R^{10} es halo (particularmente fluoro cloro), R^{14} es hidrógeno o alquilo (particularmente metilo), y R^{19} es hidrógeno o alquilo (particularmente metilo), véanse, por ejemplo, los documentos US 2004/0116710, WO 03/077914, WO 03/077855, WO 00/42022, WO2005009975, y WO2001005390 que se incorporan en este documento por referencia. Los siguientes intermedios se prepararon usando procedimientos similares descritos en los documentos US 2004/0116710, WO 03/077914, WO 03/077855, WO 00/42022, WO2005009975, y WO2001005390: ácido 5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico y ácido 4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico.

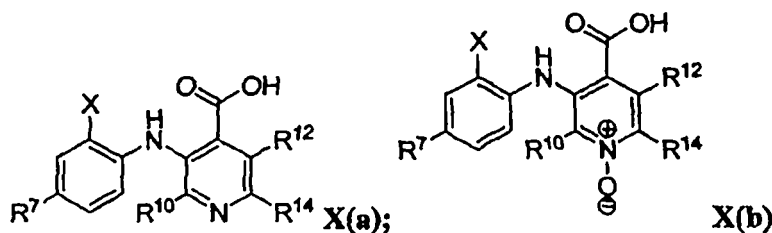
Un intermedio de Fórmula IX:



IX

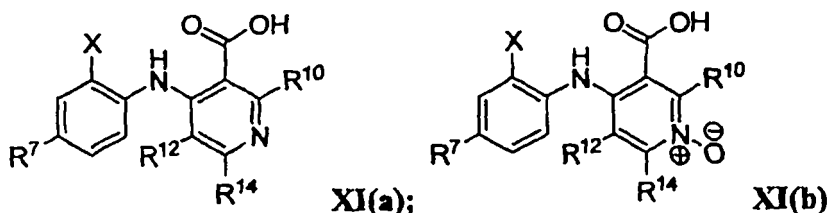
donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, cuando R^{10} es hidrógeno o halo (particularmente cloro o flúor); R^{12} es hidrógeno; R^{14} es hidrógeno, amino, alquilamino, o dialquilamino; R^{16} es hidrógeno; X es halo (particularmente cloro); y R^7 es halo (particularmente bromo) véanse, por ejemplo, los documentos WO 05/023759, US 2005/0054701, US 2006030610, US 2005049419, y US 2005049276 que se incorporan en este documento por referencia. Los siguientes intermedios se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el documento WO 05/023759, así como en los documentos US 2006030610 y US 2005/0054701: ácido 7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico y ácido 8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico. Los siguientes intermedios pueden prepararse usando procedimientos similares descritos en las referencias dadas anteriormente: ácido 8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico y ácido 7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico.

Un intermedio de Fórmula X(a) y X(b):



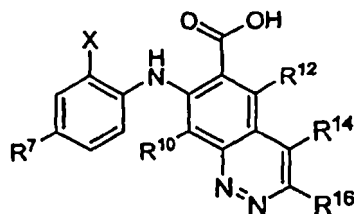
donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, cuando R^{10} es hidrógeno, halo (específicamente cloro), o alquilo (específicamente metilo), R^{12} es hidrógeno, y R^{14} es hidrógeno, halo (específicamente bromo), véase, por ejemplo, el documento WO 06/045514 que se incorpora por referencia en este documento. Para preparar el intermedio de Fórmula X(b), el nitrógeno en el anillo piridina de X(a) después puede oxidarse con un agente tal como MCPB A o H_2O_2 . Los siguientes intermedios X(a) y X(b) se prepararon usando métodos similares a los descritos en el documento WO 06/045514: ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridina-4-carboxílico y ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridina-4-carboxílico 1-óxido. Los siguientes intermedios X(a) pueden prepararse usando métodos similares a los descritos en el documento WO 06/045514: ácido 2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridina-4-carboxílico y ácido 3-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]piridina-4-carboxílico.

Un intermedio de Fórmula XI(a):



donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , y R^{14} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, cuando R^{10} es hidrógeno, R^{12} es hidrógeno o halo (particularmente cloro o flúor), R^{14} es amino o halo (particularmente cloro), X es halo (particularmente cloro), y R^7 es halo (particularmente bromo) véanse, por ejemplo, los documentos US 2005/0054701, US 200549419, y US 2006030610 que se incorporan en este documento por referencia. El intermedio de Fórmula XI(b) puede prepararse oxidando el nitrógeno en el anillo piridina de XI(a) con un agente tal como MCPBA o H_2O_2 .

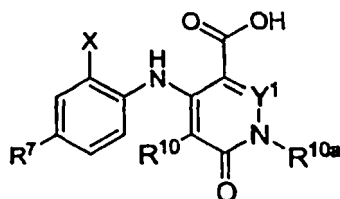
Un intermedio de Fórmula XII:



XII

donde R^7 , X , R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, véase, por ejemplo, el documento WO 05/051302 que se incorpora por referencia en este documento. Los siguientes intermedios pueden prepararse usando métodos similares a los descritos en el documento WO 05/051302: ácido 8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-metilcinolina-6-carboxílico; ácido 7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinolina-6-carboxílico; ácido 7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinolina-6-carboxílico; y ácido 7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolina-6-carboxílico.

Un intermedio de Fórmula XIII:



XIII

donde R^7 , X , R^{10} , R^{10a} , e Y^1 son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo C puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, los procedimientos de los documentos US 05/0256123, Wallace, E. M. *et al. J. Med. Chem.* **2006**, 49, 441-4, WO 2005000818, y WO 2005051301 (donde Y^1 es carbono) que se incorporan en este documento por referencia. El ácido 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico se preparó usando procedimientos similares a los descritos en los documentos US 05/0256123 y WO 2005051301. El ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 2005256123. Los siguientes intermedios pueden prepararse usando los métodos descritos en las referencias anteriores:

ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico;

ácido 4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico;

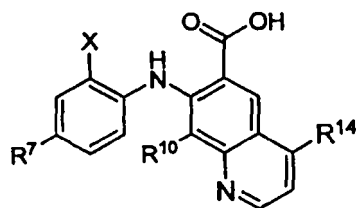
ácido 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico;

ácido 4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico;

ácido 4-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico; y

ácido 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico.

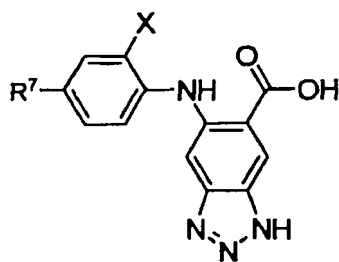
Un intermedio de Fórmula XIV:



XIV

donde R^7 , X , R^{10} , y R^{14} son como se definen en el Sumario de la invención para el Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, véase, por ejemplo, el documento WO 05/051302 que se incorpora por referencia en este documento.

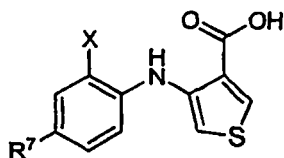
Un intermedio de Fórmula XVI



XVI

donde X y R^7 son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, véanse, por ejemplo, los documentos WO 2001005390 y WO 2000042022 para procedimientos que pueden usarse para preparar lo siguiente: ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1*H*-benzotriazol-6-carboxílico; ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1*H*-benzotriazol-6-carboxílico; y ácido 4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1*H*-benzotriazol-6-carboxílico.

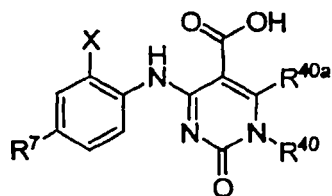
Un intermedio de Fórmula XVII



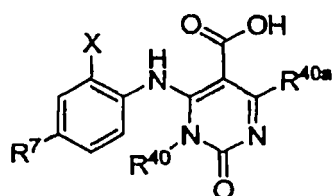
XVII

donde X y R^7 son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo B puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, véase el Ejemplo 29.

Un intermedio de Fórmula XVIII(a) o XVIII(b)

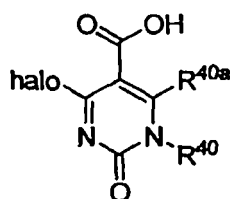


XVIII(a)

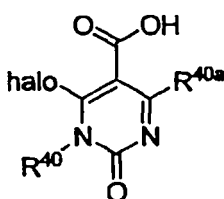


XVIII(b)

donde X, R⁷, R⁴⁰, y R^{40a} son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo D puede prepararse usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, los precursores halo de XVIII(a) y XVIII(b)

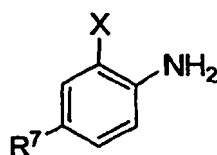


y



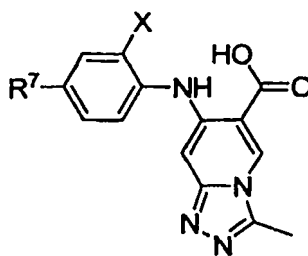
, respectivamente

pueden prepararse usando procedimientos similares a los descritos en Machon y Dlugosz *Acta Poloniae Pharmaceutica* **1983**, 40(1), 1-6 y von Angerer, *Science of Synthesis* **2004**, 16, 379-572 (Revisión general escrita en inglés). Los precursores halo después se hacen reaccionar con



usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica y los métodos sintéticos descritos en este documento. Los siguientes intermedios pueden prepararse como se ha descrito anteriormente: ácido 6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-oxo-1,2-dihidropirimidina-5-carboxílico y ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-oxo-1,2-dihidropirimidina-5-carboxílico.

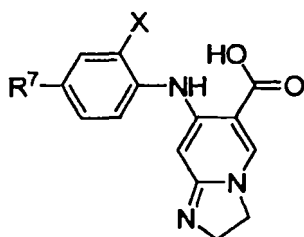
Un intermedio de Fórmula XIX



XIX

donde X y R⁷ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C puede prepararse usando métodos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, véase el documento US 2005049276.

Un intermedio de Fórmula XX

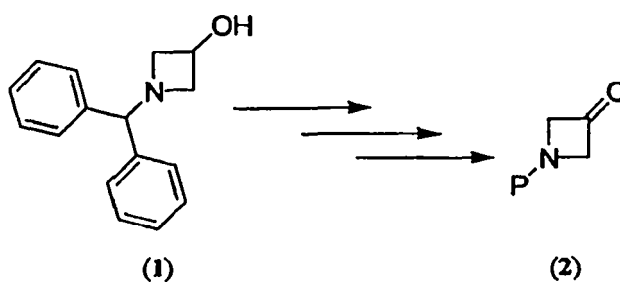


XX

donde X y R⁷ son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo C puede prepararse usando métodos conocidos para los especialistas en la técnica. En particular, véase el documento US 2005049276.

La síntesis de azetidinas sustituidas en la posición 3 puede realizarse convenientemente de acuerdo con el Esquema 1:

Esquema 1

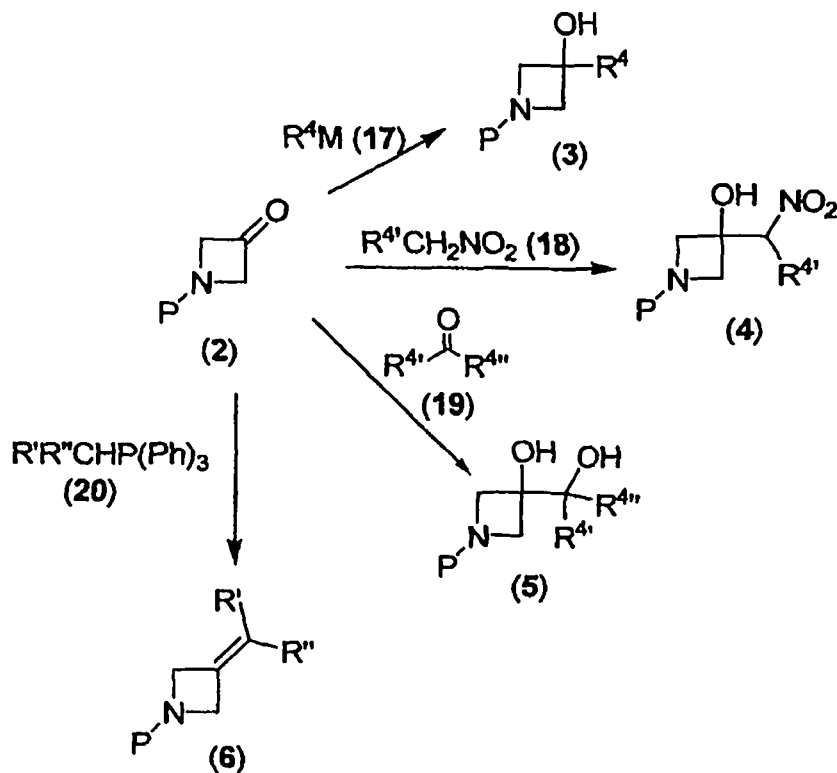


partiendo del azetidin-3-ol *N*-difenilmetil-protegido (1), fácilmente preparado por reacción de epiclorohidrina y difenilmetilamina (Chatterjee, Shym S.; Triggle, D. *J. Chemical Communications (London)* **1968**, 2, 93). El intercambio de grupo protector, de Boc a CBz, en la azetidina se realiza de acuerdo con los protocolos de la bibliografía (Greene, T.W., Wuts, P.G. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience) y posterior oxidación en la azetidinona (2) donde P es CBz proporciona un intermedio útil para la preparación de compuestos de la invención.

(Esquema pasa a página siguiente)

Por ejemplo, los intermedios cetona de fórmula 2 pueden funcionalizarse ampliamente en la posición 3 de acuerdo con el Esquema 2.

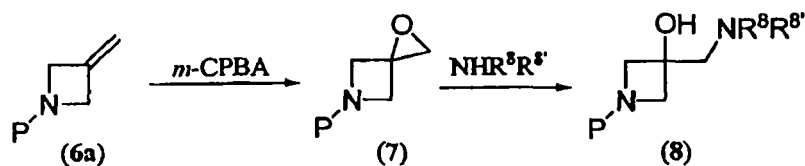
Esquema 2



Un intermediario de fórmula (3), donde R^4 es como se define en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D puede prepararse haciendo reaccionar el intermediario 2 con reactivos de Grignard u otras especies organometálicas de fórmula 17, tales como organolitios. Como alternativa, el intermediario 2 puede hacerse reaccionar con aniones nitroalcano de fórmula 18 preparados *in-situ* como en la reacción de Henry (The Henry reaction, recent examples: Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57(6), 915-945) para dar (4) donde $R^{4'}$ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido como se describe para R^4 en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. Como alternativa, el intermediario 2 puede hacerse reaccionar con aniones cetona o aldehído de fórmula 19 en una condensación tipo Claisen para dar (5) donde $R^{4'}$ es alquilo opcionalmente sustituido como se describe para R^4 en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D y $R^{4''}$ es hidrógeno o $R^{4'}$. Además, 2 puede hacerse reaccionar con reactivos de Wittig de fórmula 20 (donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, o heteroarilo y el alquilo, alquenilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos como se describe para R^4 en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D) para preparar intermedios de fórmula 6, que también son útiles como precursores para compuestos de la invención.

De acuerdo con el Esquema 3, los intermedios de fórmula (6) donde (R' y R'' son hidrógeno y P es un grupo protector de nitrógeno tal como CBz o Boc)

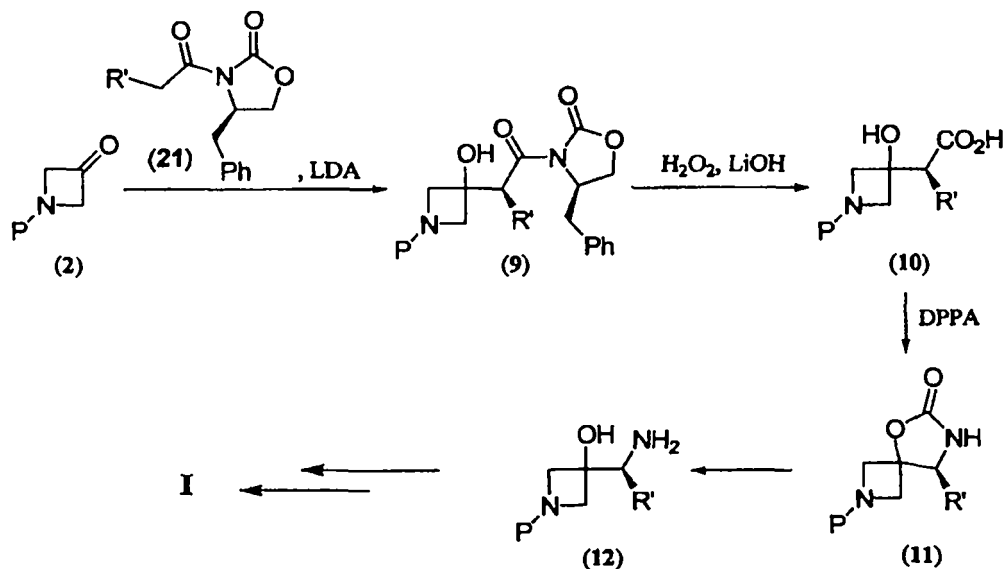
Esquema 3



pueden convertirse adicionalmente en el correspondiente epóxido (7) y la posterior reacción con una base de nitrógeno adecuada o otros nucleófilos puede realizarse para dar acceso a una amplia gama de derivados de azetidina-3-ol tales como (8), donde R^8 y $R^{8'}$ son como se define en el Sumario de la invención.

En algunos casos, se desea la preparación de compuestos ópticamente puros donde la azetidina contiene uno o más estereocentros. Se conocen bien numerosas técnicas para la preparación de compuestos ópticamente puros a través de técnicas de resolución así como de síntesis asimétrica en la técnica. Uno de dichos casos, una metodología de síntesis asimétrica puede emplearse cuando se hace reaccionar un precursor de azetidina de fórmula (2) con un intermedio de fórmula 21 donde R' no es hidrógeno, como se representa en el Esquema 4.

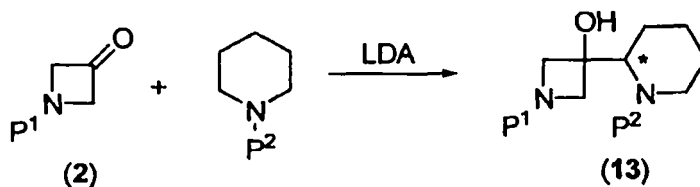
Esquema 4



Uno de dichos procedimientos útiles hace uso de la metodología de oxazolidinona de Evans (Diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary. Gage, James R.; Evans, David A. *Organic Syntheses* **1990**, 68, 83-91). La condensación de una azetidina (2) con la oxazolidinona quiral en presencia de una base tal como LDA produce un intermedio oxazolidinona (9), donde P es un grupo protector de nitrógeno tal como CBz o Boc, con diastereoselectividad. El tratamiento con hidróxido de litio en peróxido de hidrógeno acuoso da el ácido carboxílico (10) que puede someterse a reordenamiento de Curtius para proporcionar la oxazolidinona quiral (11) después llevada, según sea necesario, a un intermedio útil (12). Puede emplearse manipulación y derivatización adicionales del grupo protector, según sea necesario, para preparar compuestos de Fórmula I.

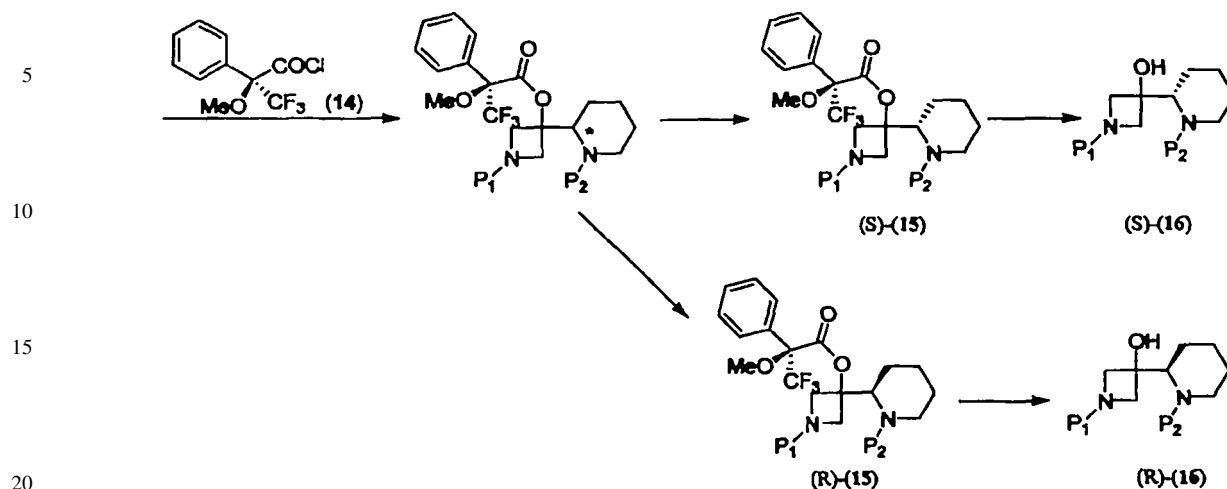
Como alternativa, una mezcla racémica de un intermedio de fórmula (13), útil para preparar un compuesto de Fórmula I donde R³ es hidroxilo y R⁴ es heterocicloalquilo (en particular, donde R⁴ es una piperidina N-protegida), puede prepararse de acuerdo con el Esquema 5.

Esquema 5



En los esquemas de reacción, P¹ y P² son grupos protectores de nitrógeno ortogonales. Por ejemplo, P¹ es Boc y P² es CBz o P¹ es CBz y P² es Boc. La reacción se realiza *in-situ* calentando 22 para generar la amina litiada y tratándola posteriormente con una cetona tal como (2) de acuerdo con el método de Peter Beak (Beak, Peter; Lee, Won Koo α -Lithioamine synthetic equivalents: syntheses of diastereoisomers from the Boc-piperidines. *Journal of Organic Chemistry* 1990, 55(9), 2578-80). El racemato (13) preparado de este modo puede resolverse por funcionalización, como se representa en el Esquema 6, con un ácido quiral tal como el ácido de Mosher (14) fácilmente disponible.

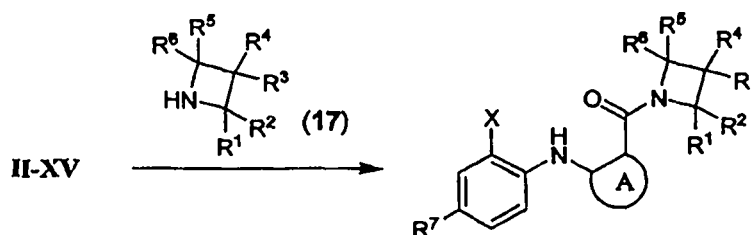
Esquema 6



Los ésteres diastereoméricos resultantes (15) pueden separarse por medios cromatográficos y después llevarse de forma individual como los intermedios enantioméricamente puros (R)-(16) y (S)-(16).

Los compuestos de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de Fórmula II, III(a), III(b), IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI(a), VI(b), VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII(a), XVIII(b), XIX, o XX con el intermedio 17 de acuerdo con el Esquema 7:

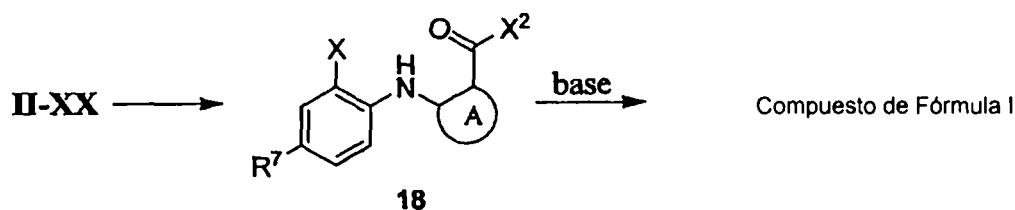
Esquema 7



La reacción se realiza en un disolvente tal como DMF, THF, o DCM en presencia de una base tal como DIPEA, *N*-metilmorfolina, DMAP, o trietilamina y opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como PyBOP, HBTU, o EDCI.

Como alternativa un intermedio de Fórmula II, III(a), III(b), IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI(a), VI(b), VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII(a), XVIII(b), XIX, o XX puede convertirse en un haluro de ácido de acuerdo con el Esquema 8.

Esquema 8



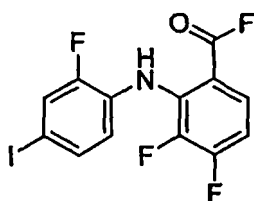
donde X² es halo, tal como cloro o flúor, y todos los demás grupos son como se definen en el Sumario de la invención para un compuesto del Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D. La reacción se realiza en un disolvente tal como dioxano, THF, o DCM en presencia de una base tal como DIPEA, bicarbonato sódico. El haluro de ácido de fórmula 18 después puede hacerse reaccionar con un intermedio azetidina de fórmula 17 para preparar un compuesto de Fórmula I.

Ejemplos sintéticos

Generalmente, los compuestos enumerados a continuación se identificaron por LC-MS, y/o se aislaron y caracterizaron por ^1H RMN (más típicamente a 400 MHz). Los análisis de espectros de masas por cromatografía líquida (LC-MS) se realizaron usando al menos uno de: un Hewlett-Packard Series 1100 MSD, un Agilent 1100 Series LC/MSD (disponible en Agilent Technologies Deutschland GmbH de Waldbronn Alemania), o un Waters 8-Channel MUX System (disponible en Waters Corporation de Milford, Massachusetts). Los compuestos se identificaron de acuerdo con su masa $[\text{MH}^+]$ o ión $[\text{MNa}^+]$ (modo positivo) o ión $[\text{MH}^-]$ (modo negativo) observado. Los datos de ^1H RMN para los compuestos se tomaron con un espectrómetro Varian AS400 (400 MHz, disponible en Varian GmbH, Darmstadt, Alemania). Los materiales de partida y los intermedios usados para preparar un compuesto de la invención están disponibles en el mercado o pueden prepararlos los especialistas en la técnica.

Referencia 1

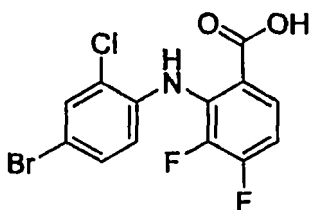
Fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoílo



A una mezcla agitada de ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (12 g, 30,5 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 7.019.033, en diclorometano (70 ml) a 0°C se añadió piridina (2,5 ml, 30,8 mmol) seguido de adición gota a gota de fluoruro cianúrico (2,8 ml, 33,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (100 ml). La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido pardusco. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (lecho, acetato de etilo al 25% en hexanos) para producir fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoílo en forma de un sólido beige (11,8 g, rendimiento del 97%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,41 (s, 1H), 7,80-7,81 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H).

Referencia 2

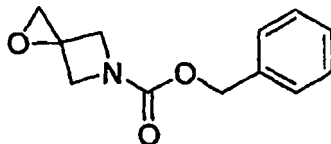
Ácido 2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorobenzoico



A una solución de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (1 g, 5,68 mmol) y 4-bromo-2-cloroanilina (1,2 g, 5,68 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió litio amida (0,39 g, 17,04 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después a 0°C y se acidificó con ácido clorhídrico ac.. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se lavó con agua fría y se secó al vacío para producir ácido 2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorobenzoico (1,92 g, rendimiento del 94%) en forma de un sólido beige. MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrClF}_2\text{NIO}_2$: 363 (MH^+).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se preparó el ácido 2-[(4-yodo-2-fluorofenil)amino]-3-fluorobenzoico. MS (EI) para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{IN}_2$: 376 (MH^+).

Referencia 3

1-Oxa-5-azaespiro[2,3]hexano-5-carboxilato de fenilmetilo

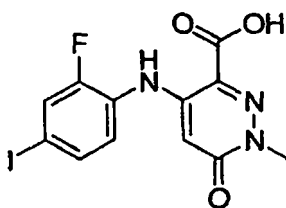
A una solución de clorhidrato de azetidin-3-ol en tetrahidrofurano (90 ml) y agua (10 ml) se añadió trietilamina (15 ml, 0,106 mol) seguido de adición lenta de cloroformiato de bencilo (8,0 ml, 0,056 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se repartió con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 25-50% en hexanos) para producir 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (3,56 g, rendimiento del 33%) en forma de un aceite transparente e incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,36-7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,64-4,57 (m, 1H), 4,22 (dd, 2H), 3,88 (dd, 2H), 2,61 (d, 1H, J = 4,0 Hz). MS (EI) para C₁₁H₁₃NO₃: 208 (M⁺).

A una solución de 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (3,5 g, 0,0168 mol) en diclorometano (100 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (10,7 g, 0,025 mol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una proporción 1:1 de bicarbonato sódico acuoso saturado y tiosulfato sódico 1 M (200 ml) y después se repartió con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para producir 3-oxoacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (3,43 g, rendimiento del 99%) en forma de un aceite transparente e incoloro sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,39-7,31 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,77 (s, 4H). MS (EI) para C₁₁H₁₁NO₃: 205 (M⁺).

Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (23,0 g, 0,0649 mol) y terc-butoxido de potasio (7,3 g, 0,0649 mol) en éter dietílico (140 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min., y después se calentó a 35°C durante 1 h. A esta mezcla de reacción amarillo brillante se añadió lentamente una solución diluida de 3-oxoacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (3,33 g, 0,0162 mol) en éter dietílico (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 12 horas, después se filtró a través de un lecho de celite y se aclaró con éter etílico. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo al 5-10% en hexanos) para producir 3-metilidenoacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (2,46 g, rendimiento del 75%) en forma de un aceite transparente e incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,27-7,22 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,93-4,90 (m, 2H), 4,48-4,47 (m, 4H). MS (EI) para C₁₂H₁₃NO₂: 203 (M⁺).

A una solución de 3-metilidenoacetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (2,46 g, 0,0121 mol) en cloroformo (100 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (12,5 g, 0,0726 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de 12 horas, después se inactivó con tiosulfato sódico 1 M/bicarbonato sódico acuoso saturado (1:1). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5-15% en hexanos) para producir 1-oxa-5-azaespiro[2,3]hexano-5-carboxilato de fenilmetilo (2,2 g, rendimiento del 83%) en forma de un aceite transparente e incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,37-7,29 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,35-4,26 (m, 4H), 2,85 (s, 2H). MS (EI) para C₁₂H₁₃NO₃: 220 (M⁺).

Referencia 4

Ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico

El ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 2005256123.

A una solución de ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (350 mg, 1,855 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (1,06 g, 4,453 mmol) en tetrahidrofurano (13,3 ml) se roció con nitrógeno durante 5 minutos seguido de la lenta adición de litio bis(trimetilsilil)amida, 1,0 M en THF (7,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con HCl 1 N y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo (3x) con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para producir ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (939 mg, rendimiento del 100%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,27 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 4,84 (s ancho, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,26 (t, 3H); MS (EI) para C₁₂H₉N₃O₃FI: 389 (MH⁺).

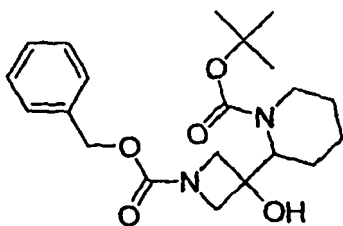
Una solución de ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (939 mg, 2,413 mmol) en diclorometano (60 ml) en presencia de dimetilformamida (8,0 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de malonilo (1,26 ml, 14,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso 1 M. La capa acuosa se extrajo 1x con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir cloruro de 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo. Este material en bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para C₁₂H₈N₃O₂ClFI: 408 (MH⁺).

A una solución de cloruro de 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo en metanol (15 ml) y benceno (12 ml) se añadió gota a gota diazometano de trimetilsililo (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en columna de cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 7:3) para producir 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (84,9 mg, rendimiento del 8,7%). ¹H RMN (CDCl₃): 7,49-7,56 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (s, 3H); MS (EI) para C₁₃H₁₁N₃O₃FI: 404 (MH⁺).

Se disolvió 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxilato de metilo (84,9 mg, 0,211 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), metanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml). Se añadió hidróxido de litio acuoso 2 M (200 µl) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 30 minutos y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, momento en el cual los disolventes se evaporaron. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M a pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (54,0 mg, rendimiento del 66%). MS (EI) para C₁₂H₉N₃O₃FI: 390 (MH⁺).

Referencia 5

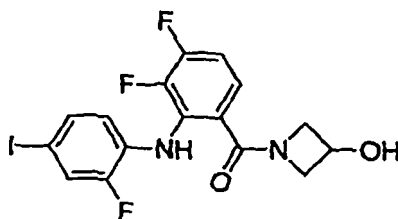
2-(3-Hidroxi-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil]azetidin-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,50 g, 2,7 mmol) en éter dietílico anhidro (9,0 ml) en gas nitrógeno anhidro se añadió *N,N,N',N'*-tetrametileetano-1,2-diamina (0,41 ml, 2,7 mmol), y la solución se enfrió a -78°C. A esta solución se añadió (2-metilpropil)litio (2,1 ml, 1,4 M en ciclohexano, 3,0 mmol) en pequeñas porciones. A esta solución aniónica se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (1,0 g, 5,4 mmol), preparado usando procedimientos como los descritos en la Referencia 3, en éter anhidro (2,0 ml), manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna a menos de -60°C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se repartió entre agua y éter dietílico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 3:1) dio 0,13 g (13%) de 2-(3-hidroxi-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil]azetidin-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,31 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,05 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,55 (s ancho, 1H), 3,10 (s ancho, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,45-1,62 (m, 6H), 1,43 (s, 9H). MS (EI) para C₂₁H₃₀N₂O₅: 335 (M-tBu), 315 (M-OtBu).

Ejemplo 1

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol



Se recogió ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (2,1 g, 5,3 mmol), preparado usando procedimientos similares a los del documento US 7.019.033, en DMF (10 ml) seguido de la adición de PyBOP (2,6 g, 5,3 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadieron clorhidrato de azetidín-3-ol (870 mg, 8,0 mmol) y DIPEA (1,85 ml, 11,2 mmol) y la mezcla se dejó en agitación una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla después se repartió con acetato de etilo y solución de hidróxido sódico acuoso 0,5 M. La capa orgánica después se lavó con agua (3x), después salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración seguidas de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando el eluyente acetato de etilo:hexanos (5:1) produjeron 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol (2,09 g, rendimiento del 87%) en forma de un sólido amorfo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,47 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 2H), 4,20-3,96 (d a, 2H), 2,50 (d, 1H).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 1(a)-(e).

Ejemplo 1(a). 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina. El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico con *N*-metil-*N*-(2-(piridín-2-il)etil)azetidín-3-amina. El intermedio azetidina se preparó usando procedimientos similares a los descritos en Abdel-Magid, *et al.*, *Tetrahedron Letters* **1990**, 31(39), 5595 partiendo con 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se preparó como se describe en el Ejemplo 3. El compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,26 (s a, 4H), 2,63 (m, 1H), 2,42 (s a, 6H), 1,99 (s a, 1H), 1,74 (s a, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}$: 545 (MH^+).

Ejemplo 1(b). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-metil-*N*-(2-(piridín-2-ilet)il)azetidín-3-amina. El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico con 1-(azetidín-3-il)-*N,N*-dimetilpirrolidín-3-amina. El intermedio azetidina se preparó usando procedimientos similares a los descritos en Abdel-Magid, *et al.*, *Tetrahedron Letters* **1990**, 31(39), 5595 partiendo con 3-oxoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, que se preparó como se describe en el Ejemplo 3. El compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,50 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 7,07 (c, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,88 (s, 3H); MS(EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}$: 567 (MH^+).

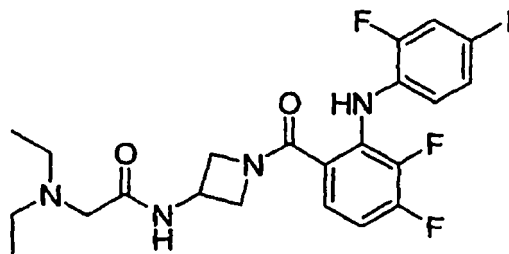
Ejemplo 1(c). 6-(Azetidín-1-ilcarbonil)-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,57 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,31 (dt, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,27 (a, 2H), 4,18 (a, 2H), 2,38-2,30 (p, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 433 (MH^+).

Ejemplo 1(d). [1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metanol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,52 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,31 (dt, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,09 (a, 1H), 3,93 (a, 1H), 3,82-3,81 (d, 2H), 2,89-2,75 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2$: 463 (MH^+).

Ejemplo 1(e). Ácido 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxílico: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,79 (a, 2H), 7,42-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,32 (dt, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,46-4,29 (m, 4H), 3,55-3,47 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: 477 (MH^+).

Ejemplo 2

N-[1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-*N*,*N*-dietilglicinamida



Una solución de ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (200 mg, 0,51 mmol), preparado usando procedimientos similares a los del documento US 7.019.033, PyBOP (256 mg, 0,51 mmol), azetidín-3-il-carbamato de *tert*-butilo disponible en el mercado (131 mg, 0,77 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (180 μ l, 1,02 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de litio acuoso al 5% y acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 20%, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo marrón que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para producir [1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il] carbamato de 1,1-dimetiletilo (225 mg, rendimiento del 80%) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,37-4,20 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). MS (EI) $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{I}$: 548 (MH^+).

Se añadió una solución de [1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]carbama-to de 1,1-dimetiletilo (113 mg, 0,20 mmol) y ácido trifluoroacético (500 μ l) en diclorometano (2 ml) agitada a tem-peratura ambiente durante una hora, después se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado, y diclorometano. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para producir un residuo incoloro que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con metanol al 10% en diclorometano pa-ra producir 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina (85 mg, rendimiento del 95%) en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,53 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 3,98-3,75 (m a, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 448 (MH^+).

Se agitó una solución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina (100 mg, 0,22 mmol), PyBOP (131 mg, 0,25 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (80 μ l, 0,44 mol) y ácido bromoacético (35 mg, 0,25 mmol) en dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 80% en hexanos para producir 2-bromo-*N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]acetamida (102 mg, rendimiento del 82%) en forma de una espuma blanca. MS(EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{O}_2$: 568.

Se agitó una solución de 2-bromo-*N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]acetamida (30 mg, 0,05 mmol) y *N,N*-dietilamina (100 μ l, exceso) en diclorometano (2 ml) a temperatura am-biente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ con TFA al 0,1%). El producto aislado se concentró al vacío para producir la sal trifluoroaceta-to de *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]-*N*,*N*-dietilglicinamida (13,0 mg, rendimiento del 38%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9,36 (s a, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,04-3,82 (m, 4H), 3,17-3,12 (m, 4H), 1,18-1,15 (m, 6H); MS(EI) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 561 (MH^+).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 2(a)-(n).

Ejemplo 2(a). [1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]carbama-to de 1,1-di-metiletilo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,52 (s a, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,80 (ddd, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 5,01-4,88 (a, 1H), 4,55-4,37 (a, 4H), 4,05 (d a, 1H), 1,43 (s, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3\text{S}$: 548 (MH^+).

Ejemplo 2(b). Sal trifluoroacetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,53 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 3,98-3,75 (m a, 4H); MS(EI) para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 448 (MH^+).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 2(c). *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-2-metilpropanamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,18-3,77 (m, 4H), 2,36-2,28 (m, 1H), 0,99 (d, 6H); MS (EI) C₂₀H₁₉F₃IN₃O₂: 518 (MH⁺).

Ejemplo 2(d). *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]formamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,69 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H); MS (EI) C₁₇H₁₃F₃IN₃O₂: 476 (MH⁺).

Ejemplo 2(e). *N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-3,4-dihidroxibutanamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H); MS (EI) C₂₀H₁₉F₃IN₃O₄: 550 (MH⁺).

Ejemplo 2(f). [1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]carbamato de metilo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,53 (s, 3H); MS (EI) C₁₈H₁₅IN₃O₃: 506 (MH⁺).

Ejemplo 2(g). *Sal trifluoroacetato de N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,54-4,28 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,44-3,24 (m, 2H), 3,16-2,92 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,62-2,50 (m, 2H); MS (EI) C₂₃H₂₅F₃IN₃O₂: 588 (MH⁺).

Ejemplo 2(h). *Sal trifluoroacetato de N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-*N,N*-bis(2-hidroxietil)glicinamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,19 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 3H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,32 (s a, 4H) C₂₂H₂₄F₃IN₄O₄: 593 (MH⁺).

Ejemplo 2(i). *Sal trifluoroacetato de N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-2-piperidin-1-ilacetamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 3H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 6H); MS (EI) C₂₃H₂₄F₃IN₄O₂: 573 (MH⁺).

Ejemplo 2(j). *Clorhidrato de N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-*N3,N3*-bis(2-hidroxietil)-*N3*-metil-beta-alaninamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,36 (s a, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,35-5,33 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,42-3,06 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,65-2,60 (m, 2H); MS (EI) C₂₂H₂₄F₃IN₄O₃: 577 (MH⁺).

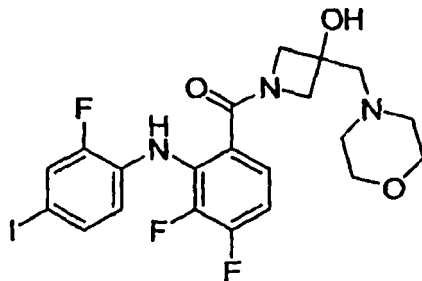
Ejemplo 2(k). *Clorhidrato de N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-*N3,N3*-bis(2-hidroxietil)-beta-alaninamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,39 (s a, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,31 (s a, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 5H), 3,30-3,17 (m, 4H), 2,68-2,63 (m, 2H); MS (EI) C₂₃H₂₆F₃IN₄O₄: 607 (MH⁺).

Ejemplo 2(m). *Sal trifluoroacetato de N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-*N2*-metilglicinamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,09 (d, 1H), 8,69 (s a, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,54-4,41 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 3H); MS (EI) C₁₉H₁₈F₃IN₄O₂: 519 (MH⁺).

Ejemplo 2(n). *Sal trifluoroacetato de N*-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]glicinamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,59 (s, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 4,49 (s a, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,07 (s, 2H); MS (EI) C₁₈H₁₆IN₄O₂: 505 (MH⁺).

Ejemplo 3

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(morfolin-4-ilmetil)azetidina-3-ol



Se agitó una mezcla de clorhidrato de 3-azetidina (10 g, 91 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (18,8 g, 86,3 mmol) y bicarbonato sódico (15,3 g, 182 mmol) en dioxano:agua (400 ml, 1:1) a temperatura ambiente durante 15 horas. La porción orgánica se retiró al vacío y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La porción orgánica combinada se lavó con HCl acuoso al 5%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir 12,8 g, 74 mmol (81%) de 3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite incoloro sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 5,62 (d, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). GC/MS para C₈H₁₅NO₃: 173.

Una solución de cloruro de oxalilo (545 µl, 6,36 mmol) en diclorometano (25 ml) se enfrió a -78°C. Manteniendo una temperatura interna de -78°C, se realizó la adición gota a gota de DMSO (903 µl, 12,7 mmol) seguida de 3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 5,78 mmol en 30 ml de diclorometano) y finalmente trietilamina (3,25 ml, 23,1 mmol en 20 ml de diclorometano). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se repartió y la porción orgánica se lavó dos veces con agua. La porción acuosa combinada se extrajo una vez con diclorometano. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, el producto aislado se concentró al vacío para producir 893 mg, 5,20 mmol (90%) de 3-oxo-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite incoloro, que solidificó después de un periodo de reposo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 4,67 (s, 4H), 1,42 (s, 9H). GC/MS para C₈H₁₃NO₃: 171.

Se agitó una mezcla de *tert*-butoxido de potasio (15,5 g, 137 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfina (49 g, 137 mmol) en éter dietílico (300 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de 3-oxo-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 58 mmol en 100 ml de éter dietílico). La mezcla se agitó a 35°C durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, lavando con éter dietílico. El filtrado se repartió con agua y se lavó dos veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite naranja que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos, el producto aislado se concentró al vacío para producir 9,80 g, 58 mmol (100%) de 3-metilideno-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 5,05-4,85 (m, 2H), 4,95-4,63 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). GC-MS para C₉H₁₅NO₂: 169.

A una solución de 3-metilideno-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,96 g, 17,5 mmol) en cloroformo (180 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (77%, 13,9 g, 62,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla 1:1 (150 ml) de tiosulfato sódico al 10% y una solución saturada de bicarbonato sódico. La porción orgánica se aisló, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo oleoso que después se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 15-50%-hexanos) para dar 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,65 g, 51%), GC-MS para C₉H₁₅NO₃: 185.

Se recogió 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (51 mg, 0,28 mmol) en THF (1 ml) seguido de la adición de morfolina (123 µl, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La solución después se concentró y el residuo se repartió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con agua, después con salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración dieron un aceite incoloro que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo a metanol al 10% en diclorometano como eluyentes. Las fracciones puras combinadas se concentraron y el residuo se trató con TFA puro (1 ml) durante 5 minutos, después se concentró. El residuo se recogió en metanol (2 ml) y se basificó a pH > 10 por la adición de resina tipo hidróxido Biorad AG-1X. La filtración y la concentración produjeron 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidina-3-ol (11,6 mg, rendimiento del 24%) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 3,69-3,66 (m, 4H), 3,55 (d, 2H), 3,49 (d, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,57-2,55 (m, 4H).

ES 2 365 070 T3

Se recogió 3-(morfolin-4-ilmetil)azetidín-3-ol (11,6 mg, 0,07 mmol) en DMF (1 ml) seguido de la adición de DIPEA (35 μ l, 0,21 mmol) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoílo (28 mg, 0,07 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución después se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. La liofilización de las fracciones combinadas dieron la sal trifluoroacetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(morfolin-4-ilmetil)azetidín-3-ol (6,3 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,39 (br d, 1H), 4,24-4,18 (br, 2H), 4,08-3,96 (br m, 3H), 3,80 (br s, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,24 (br s, 2H).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo 3(a). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 532 (MH^+).

Ejemplo 3(b). 1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-hidroxiazetidín-3-il]metil]piperidin-4-ol: MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 562 (MH^+).

Ejemplo 3(c). 3-[[bis(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 566 (MH^+).

Ejemplo 3(d). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 561 (MH^+).

Ejemplo 3(e). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 575 (MH^+).

Ejemplo 3(f). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]metil]azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 575 (MH^+).

Ejemplo 3(g). 3-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 629 (MH^+).

Ejemplo 3(h). 3-({4-[2-(dietilamino)etil]piperazin-1-il}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 647 (MH^+).

Ejemplo 3(i). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]metilazetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 536 (MH^+).

Ejemplo 3(j). 3-(azetidín-1-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 518 (MH^+).

Ejemplo 3(k). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metiletil)amino]metilazetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 520 (MH^+).

Ejemplo 3(m). 3-(aminometil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 478 (MH^+).

Ejemplo 3(n). N-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil]acetamida: MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 520 (MH^+).

Ejemplo 3(o). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]metilazetidín-3-ol: MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 534 (MH^+).

Ejemplo 3(q). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(hidroxiamino)metil]azetidín-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,45 (2d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,05 (dd, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,00 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 494 (MH^+).

Ejemplo 3(r). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(metiloxi)amino]metilazetidín-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,45 (2d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,00 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 508 (MH^+).

Ejemplo 3(s). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(etiloxi)amino]metilazetidín-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,45 (2d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,61 (dd, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,06 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 522 (MH^+).

Ejemplo 3(t). *Sal acetato de 1-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil]guanidina*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 7,46 (2d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,88 (1H), 3,40 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_5\text{O}_2$: 520 (MH^+).

Ejemplo 3(u). *Clorhidrato de N-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil]bencenocarboximidamida*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 7,70 (d, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,78 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 581 (MH^+).

Ejemplo 3(v). *Clorhidrato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pirimidin-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 8,48 (s, 2H), 7,46 (2d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,75 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_5\text{O}_2$: 556 (MH^+).

Ejemplo 3(w). *Clorhidrato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(piridin-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 7,87 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,46 (2d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 555 (MH^+).

Ejemplo 3(x). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(etilamino)metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,61 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,21 (m a, 2H), 2,97-2,90 (m, 2H), 1,19 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 506 (MH^+).

Ejemplo 3(y). *3-[(ciclopropilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,99 (s a, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 0,89 (s a, 2H), 0,74-0,69 (s a, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 518 (MH^+).

Ejemplo 3(z). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,60 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{IN}_3\text{O}_2$: 560 (MH^+).

Ejemplo 3(aa). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,16 (d, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_5\text{O}_2$: 530 (MH^+).

Ejemplo 3(bb). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,61 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,17 (m, 4H), 6,77-6,66 (m, 4H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 1,76 (s, 4H), 0,99 (s, 9H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 548 (MH^+).

Ejemplo 3(cc). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(4-metilfenil)etil)amino]metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,48 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,08 (dd, 5H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,58-6,63 (m, 1H), 4,20 (s a, 1H), 4,01 (d, 1H), 2,87 (t, 4H), 2,75 (t, 4H), 2,5 (s a, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 594 (M-H).

Ejemplo 3(dd). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,48 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 4,22 (s a, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,57-3,63 (m, 1H), 3,17 (dd, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,75 (dd, 2H), 2,48 (s a, 4H), 2,08 (s, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 592 (M-H).

Ejemplo 3(ee). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]amino]metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,46 (dd, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 6,58-6,65 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,86-4,06 (m, 4H), 2,92-3,10 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 560 (M-H).

Ejemplo 3(ff). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,2-dimetilpropil)amino]metil]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,59-6,64 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 1H), 2,86-3,20 (m, 2H), 2,65 (s a, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,91 (dd, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 546 (M-H).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 3(gg). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(1-metil-2-(metiloxi)etil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,55 (dd, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,59-6,65 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,90-3,15 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,11 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 548 (M-H).

Ejemplo 3(hh). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(1-etilpropil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,58-6,65 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,55-2,63 (m, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,48-1,58 (m, 4H), 0,92 (t, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 546 (M-H).

Ejemplo 3(ii). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,67 (s a, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,82 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 529 (MH^+).

Ejemplo 3(jj). *3-([(ciclopropilmetil)amino]metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,91 (d, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,71 (m, 2H), 0,40 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 532 (MH^+).

Ejemplo 3(kk). *Clorhidrato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(fenilmetil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,47 (m, 5H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,24 (m, 3H), 4,08 (m, 2H), 3,96 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 568 (MH^+).

Ejemplo 3(mm). *3-[(butilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,67 (dt, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,88 (c, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,59 (s, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,22-1,33 (m, 4H), 0,84 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 534 (MH^+).

Ejemplo 3(nn). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(1-etilpirrolidina-2-il)metil]amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,59 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,89 (c, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,97-2,13 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 0,97 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 589 (MH^+).

Ejemplo 3(oo). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(2-hidroxietil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,18 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,42 (t, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,56 (dt, 2H), 1,91 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 522 (MH^+).

Ejemplo 3(pp). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(2-(dimetilamino)etil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,54 (t, 1H), 2,23 (t, 1H), 2,09 (s, 4H), 7,85 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 549 (MH^+).

Ejemplo 3(qq). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(2-(1-metilpirrolidina-2-il)etil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,79 (d, 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 3H), 1,54-1,70 (m, 3H), 1,20-1,37 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 589 (MH^+).

Ejemplo 3(rr). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,14 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,87 (t, 2H), 3,76 (c, 1H), 3,68 (c, 2H), 3,54-3,58 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,71-1,87 (m, 3H), 1,40-1,48 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 562 (MH^+).

Ejemplo 3(ss). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(3-pirrolidina-1-ilpropil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,34-2,37 (m, 4H), 1,86 (s, 8H), 1,64 (s, 2H), 1,46-1,53 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 589 (MH^+).

Ejemplo 3(tt). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(2-(metiloxi)etil)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,63 (s, 4H), 1,88 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 536 (MH^+).

Ejemplo 3(uu). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([(1-metilpiperidina-4-il)metil]amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,68 (d, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,34 (d, 2H), 1,88 (s, 4H), 1,73 (t, 2H), 1,57 (d, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,05 (c, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_3$: 589 (MH^+).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 3(vv). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[4-(dimetilamino)butil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,18 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,44-2,47 (m, 2H), 2,28-2,33 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 6H), 1,29-1,35 (m, 4H); MS (EI) para C₂₃H₂₈F₃IN₄O₂: 577 (MH⁺).

Ejemplo 3(ww). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-furan-2-iletíl)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,74 (d, 2H), 2,69 (d, 2H), 2,64 (s, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₁F₃IN₃O₃: 572 (MH⁺).

Ejemplo 3(xx). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-etilbutil)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,67 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,37 (d, 2H), 1,17-1,27 (m, 5H), 0,78 (t, 6H); MS (EI) para C₂₃H₂₇F₃IN₃O₂: 562 (MH⁺).

Ejemplo 3(yy). [3-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il)]metil]amino]propil]carbamató de 1,1-dimetiletílo: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,17 (c, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,93 (c, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,46 (t, 2H), 1,36 (s, 9H); MS (EI) para C₂₅H₃₀F₃IN₄O₄: 635 (MH⁺).

Ejemplo 3(zz). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pirrolidín-2-ilmetil)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,53 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (c, 1H), 6,67 (dt, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,96 (c, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,34 (s, 6H), 1,73 (s, 1H), 1,35-1,39 (m, 1H); MS (EI) para C₂₂H₂₄F₃IN₄O₂: 561 (MH⁺).

Ejemplo 3(aaa). 4-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il)]metil]amino]metil]piperidín-1-carboxilato de 1,1-dimetiletílo: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,88 (t, 4H), 3,69 (d, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,60 (d, 2H), 1,47 (s, 1H), 1,39 (s, 10H), 0,90 (c, 2H); MS (EI) para C₂₈H₃₄F₃IN₄O₄: 675 (MH⁺).

Ejemplo 3(bbb). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-hidroxifenil)metil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 7,05 (t, 2H), 6,64-6,72 (m, 3H), 4,07 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (d, 1H), 2,65 (s, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃IN₃O₃: 584 (MH⁺).

Ejemplo 3(ccc). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3-hidroxifenil)metil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,16 (c, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,64-6,72 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,69 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,58 (d, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃IN₃O₃: 584 (MH⁺).

Ejemplo 3(ddd). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(4-hidroxifenil)metil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,16 (c, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64-6,70 (m, 3H), 4,04 (d, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,68 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,56 (d, 2H); MS (EI) para C₂₄H₂₁F₃IN₃O₃: 584 (MH⁺).

Ejemplo 3(eee). 3-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il)]metil]amino]-5-(hidroximetil]ciclopentano-1,2-diol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,60 (s ancho, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,16 (c, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,06 (c, 2H), 3,86 (t, 3H), 3,72 (dd, 1H), 3,60 (t, 1H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H), 2,80 (c, 1H), 2,62-2,72 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 0,82-0,90 (m, 1H); MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃IN₃O₅: 608 (MH⁺).

Ejemplo 3(fff). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(piperidín-4-ilmetil)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (s ancho, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,69 (d, 1H), 3,01 (d, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,43-2,56 (m, 1H), 2,35 (d, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,47 (s, 1H), 1,07 (c, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₆F₃IN₄O₂: 575 (MH⁺).

Ejemplo 3(ggg). 3-[(3-aminopropil)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 7,57 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,68 (dt, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,61 (t, 3H), 2,53-2,56 (m, 1H), 1,49 (t, 1,49); MS (EI) para C₂₃H₂₆F₃IN₄O₂: 535 (MH⁺).

Ejemplo 3(hhh). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[2-(4-metilpiperazín-1-il)]fenil]metil]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (s ancho, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,66 (dt, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,71 (d, 3H), 2,83 (s, 5H), 2,60 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS (EI) para C₂₉H₃₁F₃IN₅O₂: 666 (MH⁺).

Ejemplo 3(iii). 3-[(1H-bencimidazol-2-ilamino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,04 (s, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,09-7,12 (m,

ES 2 365 070 T3

2H), 6,80 (c, 1H), 6,57-6,63 (m, 1H), 5,28 (s ancho, 2H), 4,38 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,21 (d, 2H); MS (EI) para $C_{24}H_{19}F_3IN_5O_2$: 594 (MH⁺).

5 Ejemplo 3(jjj). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1H-imidazol-2-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 12,12 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,19 (c, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (dt, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,82 (d, 2H); MS (EI) para $C_{24}H_{17}F_3IN_5O_2$: 544 (MH⁺).

10 Ejemplo 3(kkk). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]etil}azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s a, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,68 (ddd, 1H), 5,82 (s a, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,76 (d, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H); MS (EI) para $C_{20}H_{16}F_8IN_3O_2$: 610 (MH⁺).

15 Ejemplo 3(mmm). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]etil}azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (s a, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,68 (ddd, 1H), 5,76 (s a, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,41-2,26 (m, 2H); MS (EI) para $C_{20}H_{18}F_6IN_3O_2$: 574 (MH⁺).

20 Ejemplo 3(nnn). Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,61-8,56 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37-7,07 (m, 8H), 6,71-6,64 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,73-1,63 (m, 1H); MS (EI) para $C_{26}H_{23}F_3IN_3O_2$: 594 (MH⁺).

25 Ejemplo 3(ooo). Sal acetato de 3-[(ciclooctilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,64-1,22 (m, 15H); MS (EI) para $C_{25}H_{29}F_3IN_3O_2$: 588 (MH⁺).

30 Ejemplo 3(ppp). Sal acetato de 3-[(cicloheptilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,55 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,70-1,13 (m, 13H); MS (EI) para $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_2$: 574 (MH⁺).

35 Ejemplo 3(qqq). Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-piridin-3-ilet)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,58 (s, 1H), 8,42-8,37 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 6H), 1,90 (s, 3H); MS (EI) para $C_{24}H_{22}F_3IN_4O_2$: 583 (MH⁺).

40 Ejemplo 3(rrr). Sal acetato de N-ciclohexil-N2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil]-2-metilalaninamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,66 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,60 (s a, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,12 (s a, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,74-1,42 (m, 11H), 1,31-1,02 (m, 6H); MS (EI) para $C_{27}H_{32}F_3IN_4O_3$: 645 (MH⁺).

45 Ejemplo 3(sss). Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 4H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,36 (d, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,57-1,50 (m, 3H), 1,13-1,02 (m, 2H); MS (EI) para $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$: 576 (MH⁺).

50 Ejemplo 3(ttt). Sal trifluoroacetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-dimetilamino)-1-metilet]amino]metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,59-8,54 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,71-6,63 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,88 (s, 2H), 0,85-0,82 (m, 3H); MS (EI) para $C_{22}H_{26}F_3IN_4O_2$: 563 (MH⁺).

55 Ejemplo 3(uuu). Sal trifluoroacetato de N-ciclopropil-1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil]amino]ciclopentanocarboxamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,80 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,74-6,58 (m, 2H), 4,26-3,82 (m, 4H), 3,10 (s a, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,11-1,88 (m, 4H), 1,82-1,61 (m, 4H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H); MS (EI) para $C_{26}H_{28}F_3IN_4O_3$: 629 (MH⁺).

60 Ejemplo 3(vvv). Sal acetato de N2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil]-N-etil-2-metilalaninamida: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (s, 1H), 7,60-7,72 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,47 (s a, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,09 (s, 6H), 0,94 (t, 3H); MS (EI) para $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_3$: 591 (MH⁺).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 3(www). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilhidrazino)metil]azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,54 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 507 (MH^+).

Ejemplo 3(xxx). *Sal acetato de 3-[(azetidina-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 7,57 (d, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 2H), 1,90 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 533 (MH^+).

Ejemplo 3(yyy). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,60 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,74-3,70 (m, 1H), 1,90 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2\text{S}$: 561 (MH^+).

Ejemplo 3(zzz). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-(metiloxi)fenil]amino}metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,57 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,21-6,17 (m, 2H), 6,14-6,10 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 584 (MH^+).

Ejemplo 3(ab). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]amino}metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39-7,30 (d, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 3H), 6,55 (d, 2H), 5,93 (s, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,13 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 584 (MH^+).

Ejemplo 3(ac). *1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(etiloxi)etil]amino}metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,24-4,16 (d, 1H), 4,08-3,98 (t, 2H), 3,92-3,85 (d, 1H), 3,60-3,55 (t, 2H), 3,54-3,47 (c, 2H), 3,01-2,96 (s, 2H), 2,94-2,89 (t, 2H), 1,20-1,15 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 550 (MH^+).

Ejemplo 3(ad). *Sal acetato de 3-({[2,2-bis(metiloxi)etil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,32 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,65-6,57 (t, 1H), 4,48-4,42 (t, 1H), 4,20-4,11 (d, 1H), 4,02-3,93 (t, 2H), 3,86-3,80 (d, 1H), 3,38-3,34 (s, 6H), 2,84-2,80 (s, 2H), 2,75-2,70 (d, 2H), 1,93-1,87 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 566 (MH^+).

Ejemplo 3(ae). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[3-hidroxipropil]amino}metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,00 (c, 1H), 6,66-6,58 (t, 1H), 4,31-4,23 (d, 1H), 4,16-4,05 (t, 1H), 3,99-3,89 (d, 1H), 3,70-3,64 (t, 2H), 3,26-3,22 (s, 2H), 3,11-3,04 (t, 2H), 1,93-1,89 (s, 3H), 1,89-1,82 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 536 (MH^+).

Ejemplo 3(af). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(piridin-4-il)amino]metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,36-8,32 (d, 2H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,00-6,91 (c, 1H), 4,12-4,04 (d, 1H), 3,96-3,88 (t, 2H), 3,80-3,73 (d, 2H), 2,92-2,74 (m, 6H), 1,87-1,84 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 583 (MH^+).

Ejemplo 3(ag). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-(fenilmetil)pirrolidina-3-il]amino}metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,47-7,24 (m, 8H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,64-6,57 (t, 1H), 4,19-4,11 (d, 1H), 4,05-3,81 (m, 5H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,91-2,76 (m, 3H), 1,93-1,91 (s, 3H), 1,82-1,71 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 637 (MH^+).

Ejemplo 3(ah). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(2-tienil)etil]amino}metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,47-7,42 (d, 1H), 7,36-7,31 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,21-7,17 (d, 1H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,93-6,89 (t, 1H), 6,86-6,83 (d, 1H), 6,64-6,57 (t, 1H), 4,18-4,11 (d, 1H), 4,01-3,93 (t, 2H), 3,85-3,78 (d, 1H), 3,04-2,97 (t, 2H), 2,92-2,87 (t, 2H), 2,82-2,78 (s, 2H), 1,92-1,87 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2\text{S}$: 588 (MH^+).

Ejemplo 3(ai). *Sal acetato de 3-({[2-bis(1-metiletil)amino]etil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,18-4,13 (d, 1H), 4,06-3,98 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 2H), 3,57-3,47 (c, 2H), 3,05-2,99 (t, 2H), 2,92-2,85 (t, 4H), 1,92-1,88 (s, 3H), 1,28-1,22 (d, 12H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 605 (MH^+).

Ejemplo 3(aj). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(feniloxi)etil]amino}metil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,36-7,31 (d, 1H), 7,26-7,22 (d, 1H), 7,20-7,13 (m, 3H), 6,97-6,89 (t, 1H), 6,86-6,80 (m, 3H), 6,54-6,47 (t, 1H), 4,13-4,07 (d, 1H), 4,01-3,96 (t, 2H), 3,79-3,74 (d, 1H), 2,97-2,91 (t, 2H), 2,84-2,79 (s, 2H), 1,84-1,81 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 598 (MH^+).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 3(ak). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-hidroxi-propil)amino]metil}azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,27-4,19 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,15-3,00 (t, 2H), 3,57-3,47 (c, 2H), 3,15-3,00 (t, 2H), 2,87-2,81 (d, 1H), 2,72-2,64 (t, 1H), 1,94-1,91 (s, 3H), 1,19-1,15 (d, 3H); MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃IN₃O₃: 536 (MH⁺).

Ejemplo 3(am). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-[(1-metiletil)oxi]etil)amino]metil}azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,21-4,13 (d, 1H), 4,04-3,95 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,64-3,51 (m, 3H), 2,89-2,84 (s, 2H), 2,83-2,77 (t, 2H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,15-1,12 (d, 6H); MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₃: 564 (MH⁺).

Ejemplo 3(an). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-etilpiperidin-3-il)amino]metil}azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,17-4,10 (d, 1H), 4,04-3,95 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,24-3,06 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 6H), 2,76-2,46 (m, 2H), 1,93-1,90 (s, 3H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 1H), 1,28-1,20 (t, 3H); MS (EI) para C₂₄H₂₈F₃IN₄O₂: 589 (MH⁺).

Ejemplo 3(ao). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]amino}metil}azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,08-7,00 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,20-4,13 (d, 1H), 4,00-3,90 (t, 2H), 3,83-3,75 (d, 1H), 2,84-2,78 (s, 2H), 2,53-2,48 (s, 2H), 1,93-1,87 (s, 3H); MS (EI) para C₂₁H₁₉F₃IN₃O₃: 574 (MH⁺).

Ejemplo 3(ap). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metilbutil)amino]metil}azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,25-4,19 (d, 1H), 4,12-4,02 (t, 2H), 3,96-3,90 (d, 1H), 3,16-2,96 (m, 3H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,49-1,29 (m, 3H), 1,23-1,18 (d, 3H), 0,99-0,92 (t, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₂: 548 (MH⁺).

Ejemplo 3(aq). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metilpropil)amino]metil}azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,27-4,20 (d, 1H), 4,14-4,03 (t, 2H), 3,98-3,92 (d, 1H), 3,20-3,16 (s, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,26-1,22 (d, 3H), 1,00-0,94 (t, 3H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₂: 534 (MH⁺).

Ejemplo 3(ar). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilbutil)amino]metil}azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,26-4,19 (d, 1H), 4,10-4,01 (t, 2H), 3,94-3,87 (d, 1H), 3,05-2,99 (s, 2H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H), 1,24-1,12 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 6H); MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₂: 548 (MH⁺).

Ejemplo 3(as). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pentilamino)metil]azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,29-4,23 (d, 1H), 4,15-4,05 (t, 2H), 3,98-3,90 (d, 1H), 3,21-3,18 (s, 2H), 2,93-2,86 (m, 2H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 4H), 0,97-0,90 (t, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₂: 548 (MH⁺).

Ejemplo 3(at). *Sal acetato de 3-[(ciclohexilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,34 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,25-4,19 (d, 1H), 4,14-4,03 (t, 2H), 3,98-3,90 (d, 1H), 3,21-3,18 (s, 2H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,07-2,00 (d, 2H), 1,92-1,90 (s, 3H), 1,89-1,82 (d, 2H), 1,73-1,66 (d, 1H), 1,42-1,14 (m, 5H); MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃IN₃O₂: 560 (MH⁺).

Ejemplo 3(au). *Sal acetato de 3-[(azepan-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,19-4,13 (d, 1H), 4,05-3,95 (t, 2H), 3,90-3,81 (d, 1H), 3,37-3,34 (s, 2H), 3,22-3,03 (m, 2H), 2,91-2,64 (m, 3H), 1,93-1,89 (s, 3H), 1,88-1,52 (m, 6H); MS (EI) para C₂₃H₂₆F₃IN₄O₂: 575 (MH⁺).

Ejemplo 3(av). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil)amino]metil}azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,58-7,54 (d, 1H), 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,14-6,99 (m, 4H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,25-4,19 (d, 1H), 4,10-4,02 (t, 2H), 3,95-3,88 (d, 1H), 3,23-3,03 (m, 9H), 1,94-1,92 (s, 3H); MS (EI) para C₂₇H₂₆F₃IN₄O₂: 623 (MH⁺).

Ejemplo 3(aw). *Sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,3,5-triazin-2-ilamino)metil]azetidina-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,48-8,46 (s, 1H), 8,36-8,34 (s, 1H), 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,06-6,98 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,24-4,18 (d, 1H), 4,10-3,96 (t, 2H), 3,84-3,78 (d, 1H), 3,69-3,67 (s, 2H), 1,99-1,97 (s, 3H); MS (EI) para C₂₀H₁₆F₃IN₆O₂: 557 (MH⁺).

ES 2 365 070 T3

- Ejemplo 3(ax). *Sal acetato de 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(4-hidroxiciclohexil)amino]metil]azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,22-4,15 (d, 1H), 4,08-3,99 (t, 2H), 3,93-3,87 (d, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,05-3,02 (s, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 4H), 1,93-1,89 (s, 3H), 1,35-1,23 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 576 (MH^+).
- Ejemplo 3(ay). *Sal acetato de 3-[(ciclopent-3-en-1-ilamino)metil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 5,70-5,65 (s, 2H), 4,20-4,14 (d, 1H), 4,03-3,95 (t, 2H), 3,90-3,81 (d, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,90-2,86 (s, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,93-1,89 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 544 (MH^+).
- Ejemplo 3(az). *Sal acetato de N-[4-([1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxi]azetidina-3-il)metil]amino]fenil]acetamida*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,55 (m, 3H), 4,22-4,16 (d, 1H), 4,08-3,98 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,28-3,24 (s, 2H), 2,08-2,05 (s, 3H), 2,91-2,64 (m, 3H), 1,93-1,89 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_3$: 611 (MH^+).
- Ejemplo 3(ba). *Sal acetato de N-[3-([1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxi]azetidina-3-il)metil]amino]fenil]acetamida*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 3H), 6,72-6,68 (d, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 6,40-6,35 (d, 1H), 4,24-4,18 (d, 1H), 4,08-3,98 (t, 2H), 3,87-3,81 (d, 1H), 3,28-3,25 (s, 2H), 2,10-2,07 (s, 3H), 1,97-1,95 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_3$: 611 (MH^+).
- Ejemplo 3(bc). *Sal acetato de (1R,2S)-4-([1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxi]azetidina-3-il)metil]amino]ciclopentano-1,2-diol*: ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,58-8,54 (s, 1H), 7,61-7,53 (d, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,71-6,63 (t, 1H), 5,58-5,64 (s, 1H), 5,63-5,58 (s, 1H), 4,06-4,01 (d, 1H), 3,90-3,84 (t, 2H), 3,72-3,66 (d, 1H), 3,31-3,26 (m, 3H), 2,61-2,57 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,02-1,93 (dd, 2H), 1,91-1,88 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 578 (MH^+).
- Ejemplo 3(bd). *Sal acetato de 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-([1-(hidroximetil)ciclohexil]amino)metil]azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,65-6,58 (t, 1H), 4,22-4,15 (d, 1H), 4,08-3,99 (t, 2H), 3,89-3,83 (d, 1H), 3,49-3,45 (s, 2H), 2,86-2,80 (s, 2H), 1,91-1,89 (s, 3H), 1,67-1,34 (m, 10H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 590 (MH^+).
- Ejemplo 3(be). *Sal acetato de 3-[(3-clorofenil)amino]metil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,37-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,65-6,55 (m, 3H), 6,53-6,44 (d, 1H), 4,22-4,15 (d, 1H), 4,06-3,98 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,27-3,24 (s, 2H), 1,91-1,89 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 588 (MH^+).
- Ejemplo 3(bf). *Sal acetato de 3-[(4-clorofenil)amino]metil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,45-7,40 (d, 1H), 7,35-7,30 (d, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,62-6,54 (m, 3H), 6,53-6,44 (d, 1H), 4,22-4,15 (d, 1H), 4,06-3,98 (t, 2H), 3,88-3,82 (d, 1H), 3,26-3,22 (s, 2H), 1,96-1,94 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 588 (MH^+).
- Ejemplo 3(bg). *Sal acetato de 3-[(5-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,38-7,33 (d, 1H), 7,28-7,24 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98-6,90 (c, 1H), 6,56-6,49 (t, 1H), 5,16-5,14 (s, 1H), 4,36-4,30 (d, 1H), 4,22-4,16 (d, 1H), 3,99-3,97 (s, 1H), 3,95-3,90 (d, 1H), 3,77-3,71 (d, 1H), 1,96-1,92 (s, 3H), 1,85-1,82 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_5\text{O}_2$: 558 (MH^+).
- Ejemplo 3(bh). *Sal acetato de 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]metil]azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,38-7,33 (d, 1H), 7,28-7,24 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98-6,90 (c, 1H), 6,56-6,49 (t, 1H), 5,22-5,19 (s, 1H), 4,15-4,08 (d, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,75-3,68 (d, 1H), 3,20-3,18 (s, 2H), 2,07-2,05 (s, 3H), 1,85-1,82 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_5\text{O}_2$: 558 (MH^+).
- Ejemplo 3(bi). *3-[(dietilamino)metil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,54 (s, 1H), 7,58-7,55 (dd, 1H), 7,38-7,35 (dt, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 5,56 (a, 1H), 4,06-4,04 (d, 1H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,72-3,69 (d, 1H), 2,51-2,49 (m, 6H), 0,86-0,83 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 534 (MH^+).
- Ejemplo 3(bj). *1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(dimetilamino)metil]azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,59-7,56 (dd, 1H), 7,38-7,36 (dt, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 5,55 (a, 1H), 4,07-4,05 (d, 1H), 3,89-3,84 (t, 2H), 3,74-3,719 (d, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,19 (s a, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 506 (MH^+).
- Ejemplo 3(bk). *1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(2-hidroxil-1,1-dimetiletel)amino]metil]azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,40 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,22-4,11 (m a, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,32 (s, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 550 (MH^+).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 3(bm). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(prop-2-en-1-ilamino)metil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,47 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 5,88-5,78 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 2H), 4,13 (m a, 4H), 3,26 (d, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,02 (s, 1H); MS (EI) para C₂₁H₁₉F₃IN₃O₂: 518 (MH⁺).

Ejemplo 3(bn). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amino)metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 4H), 3,95 (dd, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 8H); MS (EI) para C₂₄H₂₇F₃IN₃O₃: 590 (MH⁺).

Ejemplo 3(bo). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1-dimetilprop-2-il-1-il)amino]metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,20 (a, 1H), 4,07 (a, 1H), 2,92 (s, 2H), 1,58 (m, 4H), 0,92 (dd, 6h); MS (EI) para C₂₂H₂₁F₃IN₃O₂: 572 (MH⁺).

Ejemplo 3(bp). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino)metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,44 (s, 1H), 7,33-7,14 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,02 (AcOH; s, 3H), 1,86 (m, 4H); MS (EI) para C₂₂H₂₁F₃IN₃O₂: 572 (MH⁺).

Ejemplo 3(bq). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([3-(etiloxi)propil]amino)metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,26-4,03 (m a, 4H), 3,53-3,44 (m, 4H), 2,92-2,73 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,18 (t, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃IN₃O₃: 564 (MH⁺).

Ejemplo 3(br). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3,3-dimetilbutil)amino]metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,18 (a, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,05 (AcOH; s, 3H), 1,43 (m, 2H), 0,90 (s, 9H); MS (EI) para C₂₃H₂₇F₃IN₃O₂: 562 (MH⁺).

Ejemplo 3(bs). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3-metilbutil)amino]metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,27-3,61 (m a, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,05 (AcOH; s, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 0,90 (d, 6H); MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₂: 547 (MH⁺).

Ejemplo 3(bt). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([3-(dimetilamino)propil]amino)metilazetidín-3-ol: MS (EI) para C₂₂H₂₆F₃IN₄O₂: 563 (MH⁺).

Ejemplo 3(bu). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino)metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,46 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,24-4,00 (m a, 6H), 2,84 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,94 (m, 2H); MS (EI) para C₂₃H₂₁F₃IN₃O₂: 586 (MH⁺).

Ejemplo 3(bv). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-([2-(metiltio)etil]amino)metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,26-4,03 (m a, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,08 (s, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₁F₃IN₃O₂S: 552 (MH⁺).

Ejemplo 3(bw). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,25-4,01 (m a, 4H), 2,82 (s, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,90 (s; 9H); MS (EI) para C₂₅H₃₁F₃IN₃O₂: 590 (MH⁺).

Ejemplo 3(bx). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1-dimetilpropil)amino]metilazetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,50 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,27-4,01 (m a, 4H), 2,82 (s, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,89 (s, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₁F₃IN₃O₃: 548 (MH⁺).

Ejemplo 3(by). 3-[(3-amino-2-hidroxipropil)amino]metil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol: MS (EI) para C₂₃H₂₂F₃IN₄O₃: 551 (MH⁺).

Ejemplo 3(bz). 1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi]azetidín-3-il]metil]pirrolidín-3-ol: MS (EI) para C₂₁H₂₁F₃IN₃O₃: 548 (MH⁺).

Ejemplo 3(ca). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-((2S)-2-[(metiloxi)metil]pirrolidín-1-il)metilazetidín-3-ol: MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃IN₃O₃: 576 (MH⁺).

ES 2 365 070 T3

- Ejemplo 3(cb). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2-hidroxifenil)amino)metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,46 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,15-7,1 (m, 1H), 6,89-5,98 (m, 6H), 4,92 (s, 1H), 4,28-4,05 (m a, 4H), 3,44 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 570 (MH^+).
- 5 Ejemplo 3(cd). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((4-hidroxifenil)amino)metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,46 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40-7,05 (m, 4H), 6,72 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,04-3,98 (m, 4H), 3,18 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{IN}_3\text{O}_3$: 570 (MH^+).
- Ejemplo 3(ce). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((3-hidroxifenil)amino)metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,09-6,01 (m, 3H), 4,16-3,95 (m a, 4H), 3,22 (d, 2H), 2,15 (AcOH; s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 570 (MH^+).
- 10 Ejemplo 3(cf). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((feniloxi)metil} azetidina-3-ol*: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3$: 555 (MH^+).
- 15 Ejemplo 3(cg). *3-((1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi} azetidina-3-il)metil} propano-1,2-diol*: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 552 (MH^+).
- 20 Ejemplo 3(ch). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((feniltio)metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,46 (s, 1H), 7,45-7,23 (m, 5H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,14-3,92 (m a, 4H), 3,33 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2$: 571 (MH^+).
- Ejemplo 3(ci). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((4-hidroxi)butil)amino}metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,43 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,26-4,04 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,73 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 550 (MH^+).
- 25 Ejemplo 3(cj). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2-hidroxi)etil)oxi}metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,51 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,21-4,05 (m a, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,66 (m, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$: 523 (MH^+).
- 30 Ejemplo 3(ck). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)amino}metil} azetidina-3-ol*: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 576 (MH^+).
- 35 Ejemplo 3(cm). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-ilet)amino)metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,49 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,25-4,07 (m a, 4H), 2,88 (d, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 2,05 (AcOH; s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 603 (MH^+).
- 40 Ejemplo 3(cn). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil}amino}metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,50 (s, 1H), 7,41-7,11 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 4,12-3,98 (m a, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,08 (AcOH; s, 4H), 2,05 (AcOH; s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_5\text{O}_2$: 572 (MH^+).
- 45 Ejemplo 3(co). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil}amino}metil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,45 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,18-4,02 (m, 4H), 3,3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,05 (AcOH; s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_5\text{O}_2$: 572 (MH^+).
- 50 Ejemplo 3(cp). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2S)-2-(metiloxi)ciclopentil}amino}metil} azetidina-3-ol*: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 576 (MH^+).
- 55 Ejemplo 3(cq). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((1R)-2-hidroxiciclohexil)amino}metil} azetidina-3-ol*: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 576 (MH^+).
- Ejemplo 3(cr). *N-3-((1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi} azetidina-3-il)metil}amino}fenil}metanosulfonamida*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,33 (dd, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,03-5,98 (m, 2H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,08-3,77 (m a, 5H), 2,88 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_4\text{S}$: 647 (MH^+).
- 60 Ejemplo 3(cs). *3-((4-aminofenil)amino)metil}-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil} azetidina-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,44 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,64-6,53 (m, 5H), 4,22-4,04 (m a, 4H), 3,34 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 569 (MH^+).
- 65 Ejemplo 3(ct). *1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2-hidroxi-2-metilciclopentil}amino}metil} azetidina-3-ol*: MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 576 (MH^+).

Ejemplo 3(cu). 3-[(ciclopentilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,44 (dd, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,37-1,22 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 546 (MH^+).

Ejemplo 3(cv). Acetato de 3-[(ciclohexilmetil)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol (sal): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,46 (dd, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 6,67-6,57 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 4,12-3,97 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3 (s, 2H), 2,62 (d, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,82-1,45 (m, 6H), 1,40-1,07 (m, 3H), 1,04-0,80 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 574 (MH^+).

Ejemplo 3(cw). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(propilamino)metil]azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,56 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,32 (m, 2H), 0,81 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 520 (MH^+).

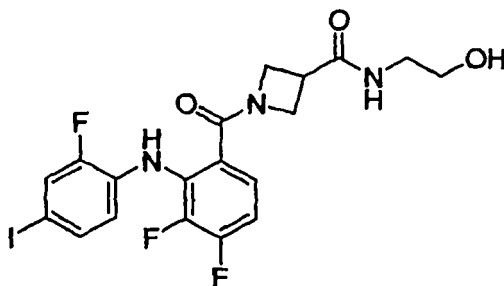
Ejemplo 3(cx). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilpropil)amino]metil]azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,56 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,27 (d, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 0,79 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 534 (MH^+).

Ejemplo 3(cy). (2xi)-2-desoxi-2-({1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi}azetidina-3-il]metil)amino)-beta-D-arabino-hexopiranosido de metilo: ^1H RMN (400 MHz, d_4 -metanol, mezcla de anómeros ~3:1): δ 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (c, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,19-5,92 (m, 4H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,56-3,18 (m, 5H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,56 (m, 0,25H), 2,29 (m, 0,75H) MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_7$: 652 (M-H).

Ejemplo 3(cz). Sal acetato de 3-({3-(dietilamino)propil}amino]metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,00 (c, 1H), 6,66-6,58 (t, 1H), 4,24-4,16 (d, 1H), 4,11-3,99 (t, 2H), 3,92-3,85 (d, 1H), 3,10-3,02 (m, 8H), 2,99-2,96 (s, 2H), 2,92-2,87 (t, 2H), 1,93-1,87 (s, 3H), 1,27-1,20 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 591 (MH^+).

Ejemplo 4

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2-hidroxietil)azetidina-3-carboxamida



A una solución de ácido 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxílico (15 mg, 0,03 mmol), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 1, en *N,N*-dimetilformamida (2,00 ml) se añadió HBTU (38 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de 2-aminoetanol (3,6 μl , 0,06 mmol) y *N*-metilmorfolina (110 μl , 1,00 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días, después se diluyó la mezcla con cloroformo (20 ml), y se lavó con agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida a alta presión para producir el compuesto del título (9,20 mg, 58%) en forma de la sal del ácido trifluoroacético: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,54 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,66 (a, 1H), 4,40-4,24 (a, 3H), 3,83-3,23 (m a, 7H), 1,18 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 542 (MNa^+).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 4(a): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(3,4-dihidroxibutil)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,55 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,78-6,84 (m, 1H), 6,59-6,65 (m, 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 3H), 3,60-3,80 (m, 3H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 2H), 1,96 (s a, 1H), 1,18-1,28 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 562 (M-H).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 4(b): *N*-butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,53 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,57 (a, 1H), 4,29 (m a, 3H), 3,27 (m, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 0,92 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 532 (MH^+), 554 (MNa^+).

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,54 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,57 (a, 1H), 5,21-5,16 (m, 2H), 4,59 (a, 1H), 4,30 (m a, 3H), 3,9 (tt, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 516 (MH^+), 538 (MNa^+).

Ejemplo 4(c): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-etilazetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,54 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 5,55 (s a, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,28 (m a, 1H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 1H), 1,15 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 504 (MH^+), 526 (MNa^+).

Ejemplo 4(d): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-(2-hidroxietil)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,50 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,57 (a, 1H), 4,28 (a, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,18 (a, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 542 (MNa^+).

Ejemplo 4(e): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-(2-piperidin-1-ilet)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,42 (a, 1H), 4,26 (m a, 3H), 3,68 (s a, 2H), 3,58 (d a, 2H), 3,36 (m a, 1H), 3,17 (s a, 1H), 2,63 (m, 4H), 1,92 (m, 5H); MS (EI) para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 587 (MH^+).

Ejemplo 4(f): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-fenilazetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41-7,27 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,37 (a, 3H), 3,43 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 574 (MNa^+).

Ejemplo 4(g): *N*-[2-(dietilamino)etil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11,43 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,44-4,22 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 5H), 1,33 (t, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 575 (MH^+).

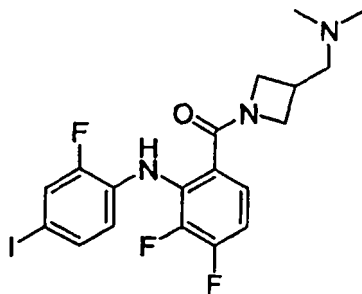
Ejemplo 4(h): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-[(2,3-dihidroxipropil)oxi]azetidina-3-carboxamida: MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_5$: 566 (MH^+).

Ejemplo 4(i): 1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)azetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,40 (s a, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,30 (d a, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,89-6,76 (m, 2H), 6,58 (ddd, 1H), 4,58-4,40 (a, 1H), 4,27 (t a, 2H), 4,22-4,14 (a, 1H), 4,08-3,12 (m, 5H), 2,18-1,82 (a, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$: 550 (MH^+).

Ejemplo 4(j): 1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-hidroxiazetidina-3-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,23-8,10 (a, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,52-4,38 (a, 1H), 4,32-4,08 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_3$: 492 (MH^+).

Ejemplo 5

6-({3-[dimetilamino]metil}azetidina-1-il)carbonil)-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina



Una mezcla de ácido 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxílico (196 mg, 0,41 mmol), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 1, trietilamina (58 μl , 0,41 mmol), PyBOP (213 mg, 0,41 mmol) y borohidruro sódico (48 mg, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre ácido cítrico acuoso al 20% y acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato

sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo incoloro que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexanos, el producto aislado se concentró al vacío para producir 48 mg, 0,11 mmol (25%) de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metanol en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,44 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,03 (d, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H). MS (EI) para C₁₇H₁₄F₃IN₂O: 463 (MH⁺).

Una solución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metanol (48 mg, 0,11 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (18 mg, 0,16 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (10 µl, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla después se repartió entre agua y acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo incoloro que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 70% en hexanos, el producto aislado se concentró al vacío para producir 28 mg, 0,05 mmol (47%) de metanosulfonato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]metilo en forma de un residuo incoloro que se disolvió inmediatamente en etilenglicol dimetil éter (2 ml). A la solución se añadió dimetilamina (exceso) y la solución se agitó en un tubo precipitando a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. El producto aislado se concentró al vacío para producir 12 mg, 0,02 mmol (40%) de sal acetato de 6-({3-[dimetilamino]metil}azetidín-1-il}carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,54 (s a, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,39 (d, 2H), 1,85 (s, 6H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O: 490 (MH⁺).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 5(a): 2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(3-[(1-metiletil)amino]metil]azetidín-1-il)carbonil]anilina: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,54 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,76-6,82 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,69-2,85 (m, 4H), 1,05 (d, 6H). MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃IN₃O: 502 (M-H).

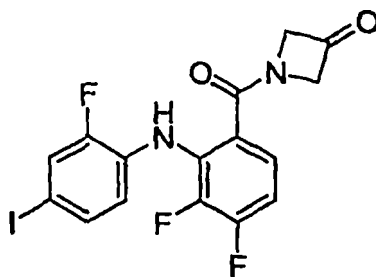
Ejemplo 5(b): 2-({1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-2-il]metil}amino)etanol: MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₂: 506 (MH⁺).

Ejemplo 5(c): N-({1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-2-il]metil}etano-1,2-diamina: MS (EI) para C₁₉H₂₀F₃IN₄O: 505 (MH⁺).

Ejemplo 5(d): Sal acetato de 6-({3-[dimetilamino]metil}azetidín-1-il)carbonil)-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,54 (s a, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,39 (d, 2H), 1,85 (s, 6H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O: 490 (MH⁺).

Ejemplo 6

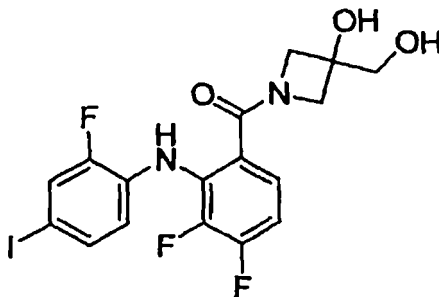
1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ona



Se disolvió 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol (132 mg, 0,295 mmol) en diclorometano (8 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió peryodinato de Dess-Martin (187 mg, 0,441 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con solución de bicarbonato sódico saturado: solución de tiosulfato sódico al 10% (1:1; 6 ml) y se diluyó con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 40-50% en hexanos) dio 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ona (122 mg, 0,273 mmol, rendimiento del 93%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,43 (s a, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,86 (ddd, 1H), 6,64 (ddd, 1H), 4,94-4,93 (m, 4H); MS (EI) para C₁₆H₁₀F₃IN₂O₂: 447 (MH⁺).

Ejemplo 7

1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidin-3-ol

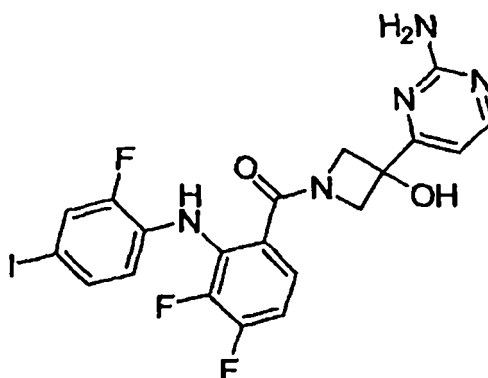


Se trató bromuro de metil trifenilfosfonio (508 mg, 1,42 mmol) con *tert*-butóxido de potasio (159 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C durante 10 minutos. Se disolvió 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ona (270 mg, 0,605 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6, en tetrahidrofurano (2 ml) y se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después la mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexanos) dio 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(3-metilidenoazetidin-1-il)carbonil]anilina (57 mg, 0,128 mmol, rendimiento del 21%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,56 (s a, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 5,14-5,00 (a, 2H), 4,74 (d a, 4H); MS (EI) para C₁₇H₁₂F₃IN₂O: 445 (MH⁺).

Se disolvieron 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(3-metilidenoazetidin-1-il)carbonil]anilina (56 mg, 0,126 mmol) y 4-metilmorfolina *N*-óxido (44 mg, 0,376 mmol) en acetona/agua (4:1; 10 ml) y se añadió tetróxido de osmio (4% en peso en agua; 0,7 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se inactivó con bisulfito sódico saturado (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 80% en hexanos) y después la HPLC de fase inversa dieron 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidin-3-ol (17 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 28%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,43 (s a, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 4,25-4,00 (m, 4H), 3,78 (s, 2H); MS (EI) para C₁₇H₁₄F₃IN₂O₃: 479 (MH⁺).

Ejemplo 8

3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol



A una solución de 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (2,00 g, 7,92 mmol) en tetrahidrofurano (4,00 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (815 mg, 7,92 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 1 h a 0°C, seguido de la adición de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,64 g, 9,60 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3. La mezcla de reacción después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo

se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/acetato de etilo) para producir 3-hidroxi-3-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (380 mg, 16%) en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,62-8,59 (d, 1H), 7,36-7,33 (d, 1H), 5,14-5,11 (s, 1H), 4,29-4,24 (d, 2H), 4,13-4,08 (d, 2H), 2,61-2,58 (s, 3H), 1,50-1,47 (s, 9H); MS (EI) para C₁₃H₁₉N₃O₃S: 298 (MH⁺).

Se agitó una solución de 3-hidroxi-3-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (480 mg, 1,62 mmol), y ácido 3-cloroperoxibenzoico (558 mg, 3,23 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de tiosulfato sódico y el pH se ajustó a 7 con carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El 3-hidroxi-3-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo puro resultante (524 mg, 98%) se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,01-8,97 (d, 1H), 7,96-7,93 (d, 1H), 4,57-4,53 (s, 1H), 4,31-4,27 (d, 2H), 4,23-4,18 (d, 2H), 3,42-3,39 (s, 3H), 1,50-1,47 (s, 9H); MS (EI) para C₁₃H₁₉N₃O₅S: 330 (MH⁺).

Una solución de 3-hidroxi-3-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (215 mg, 0,652 mmol), y amoníaco acuoso (7 ml, solución 28%) en dioxano (15 ml) dentro un cilindro de bona de acero sellado se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y una solución de carbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El 3-(2-aminopirimidin-4-il)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo puro resultante (140 mg, 100%) se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,38-8,35 (d, 1H), 6,97-6,94 (d, 1H), 5,30-5,28 (s, 2H), 4,23-4,18 (d, 2H), 4,08-4,04 (d, 2H), 1,48-1,45 (s, 9H).

A una solución de 3-(2-aminopirimidin-4-il)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (140 mg, 0,524 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El 3-(2-aminopirimidin-4-il)azetidina-3-ol puro resultante (87 mg, 100%) se usó sin purificación adicional.

Una solución de ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (201 mg, 0,512 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 7.019.033, 3-(2-aminopirimidin-4-il)azetidina-3-ol (87 mg, 0,52 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(pirrolidino)fosfonio (293 mg, 0,563 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (270 µl, 2,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título 3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidina-3-ol (22 mg, 7%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,23-8,20 (d, 1H), 7,48-7,43 (d, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,70-6,63 (t, 1H), 4,59-4,54 (d, 1H), 4,45-4,40 (d, 1H), 4,23-4,18 (d, 1H), 3,04-3,99 (t, 1H); MS (EI) para C₂₀H₁₅F₃IN₅O₂: 542 (MH⁺).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 8(a): 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-piridin-2-ilazetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,47 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,12 (d, 1H). MS (EI) para C₂₁H₁₅F₃IN₃O₂: 526 (MH⁺).

Ejemplo 8(b): 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-(1*H*-imidazol-2-il)azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,63 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,16 (d, 1H). MS (EI) para C₁₉H₁₄F₃IN₄O₂: 515 (MH⁺).

Ejemplo 8(c): 3-(1*H*-bencimidazol-2-il)-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,55 (s a, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,25 (d, 1H). MS (EI) para C₂₃H₁₆F₃IN₄O₂: 565 (MH⁺).

Ejemplo 8(d): 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-(5-metil-1*H*-imidazol-2-il)azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,41 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,67 (s a, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,18 (s, 3H). MS (EI) para C₂₀H₁₆F₃IN₄O₂: 529 (MH⁺).

Ejemplo 8(e): 1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-prop-2-en-1-ilazetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,47 (s a, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 5,84-5,72 (m, 1H), 5,27-5,20 (m, 2H), 4,22-3,94 (m, 4H), 2,52 (d, 2H), 2,25 (s, 1H); MS (EI) para C₁₉H₁₆F₃IN₂O₂: 489 (MH⁺).

Ejemplo 8(f): 3-[1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxi-azetidina-3-il]propano-1,2-diol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,43 (s a, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,82 (ddd, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 4,31-3,91 (m, 5H), 3,68 (d a, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 2H); MS (EI) para C₁₉H₁₈F₃IN₂O₄: 523 (MH⁺).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 8(g): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-etenilazetidin-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,48 (s a, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,81 (ddd, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2$: 475 (MH^+).

5 Ejemplo 8(h): Clorhidrato de 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]etano-1,2-diol: ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 8,66 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,74-6,65 (m, 1H), 4,50-3,58 (a, 3H), 4,29 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,56-3,32 (m, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_4$: 509 (MH^+).

10 Ejemplo 8(i): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-etilazetidin-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,23 (s a, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,14-3,94 (m, 4H), 1,78 (c, 2H), 0,96 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2$: 477 (MH^+).

15 Ejemplo 8(j): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-metilazetidin-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,31 (s a, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,24-4,04 (m, 4H), 1,55 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2$: 463 (MH^+).

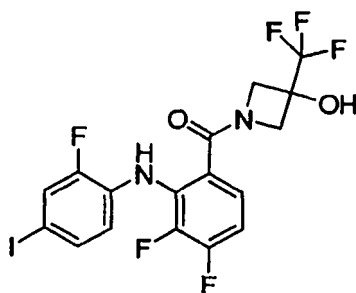
20 Ejemplo 8(k): Sal acetato de 3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,22-8,20 (d, 1H), 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,88-6,84 (d, 1H), 6,70-6,61 (t, 1H), 4,59-4,54 (d, 1H), 4,44-4,39 (d, 1H), 4,23-4,19 (d, 1H), 4,05-3,99 (d, 1H), 3,90-3,81 (d, 1H), 1,99-1,97 (s, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 542 (MH^+).

25 Ejemplo 8(m): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1H-pirrol-2-il)azetidin-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,37 (dd, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 6,06-5,98 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 4,15-88-4,07 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 514 (MH^+).

30 Ejemplo 8(n): 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)azetidin-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,34 (dd, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,68 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 529 (MH^+).

Ejemplo 9

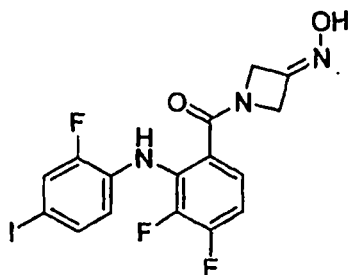
35 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol



Se recogió 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ona (25 mg, 0,056 mmol), preparado usando procedimientos descritos en el Ejemplo 6, en DMF (0,5 ml) seguido de la adición de (trifluorometil) trimetilsilano (40 μl , 0,28 mmol) y carbonato de cesio (22 mg, 0,067 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió con éter etílico y agua y la fase orgánica se lavó tres veces con agua adicional, después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración seguidas de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice del residuo usando hexanos:acetato de etilo 3:2 como eluyente produjeron 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (19,8 mg, rendimiento del 69%) en forma de un sólido cristalino incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,31-8,26 (a, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,42 (s a, 2H), 4,18 (s a, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{IN}_2\text{O}_2$: 517 (MH^+).

Ejemplo 10

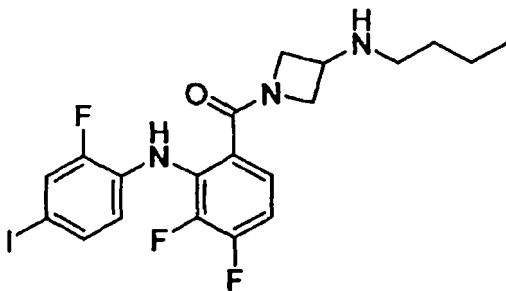
Oxima de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ona



A una solución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ona (100 mg, 0,22 mmol), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6, en dioxano (1,0 ml) se añadió hidroxilamina (0,10 ml, solución al 50% en agua, 1,5 mmol), y la solución resultante se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa para producir oxima de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ona (56 mg, rendimiento del 54%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), 8,43 (s a), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,35-7,32 (dd, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 4,89 (s a, 2H), 4,85 (s a, 2H); MS (EI) para C₁₆H₁₁F₃IN₃O₂: 462(MH⁺).

Ejemplo 11

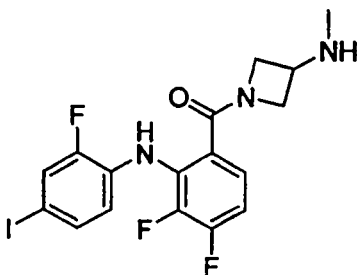
N-butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-amina



A una solución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-amina (0,09 M en acetonitrilo, 500 µl, 0,045 mmol), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, se añadió trietilamina (20 µl, 0,135 mmol) y *n*-butilbromuro (6,14 µl, 0,054 mmol) seguido de acetonitrilo adicional (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el cual se purificó directamente por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (8,4 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,50 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,35 (s a, 2H), 4,00 (s a, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,20 (s a, 3,5H), 2,56 (t, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃IN₃O: 504 (MH⁺).

Ejemplo 12

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-metilazetidin-3-amina



ES 2 365 070 T3

A una solución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina (0,10 M en acetonitrilo, 1,0 ml, 0,09 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 2, en metanol y tetrahidrofurano a una proporción 1:1 (2,0 ml) se añadió formaldehído (37% en peso, 6,7 μ l, 0,09 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (11,0 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el cual se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La solución después se purificó directamente por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título (14,9 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,13 (s a, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,46-4,33 (m a, 4H), 3,93 (m a, 1H), 2,64 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 462 (MH^+).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 12(a). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-metilazetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,13 (s a, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,46-4,33 (m a, 4H), 3,93 (m a, 1H), 2,64 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 462 (MH^+).

Ejemplo 12(b). 2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]amino]etanol: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,20 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 4,43 (m a, 3H), 3,98 (m a, 1H), 3,87 (m a, 1H), 3,02 (m a, 1H), 1,24-1,20 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 492 (MH^+).

Ejemplo 12(c). N-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-il]propano-1,3-diamina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,51 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,33 (s a, 2H), 3,99 (s a, 1H), 3,84 (s a, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,76-1,69 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}$: 505 (MH^+).

Ejemplo 12(d). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-etilazetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,47 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 4,49 (s a, 3H), 4,36 (s a, 2H), 4,08 (s a, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,14 (t, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 476 (MH^+).

Ejemplo 12(e). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2-metilpropil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,34 (s a, 2H), 4,00 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,42 (s a, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 0,91 (d, 6H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 504 (MH^+).

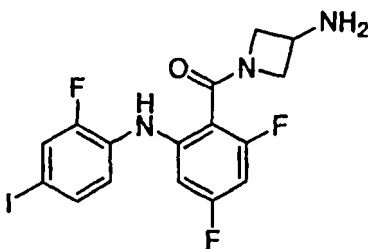
Ejemplo 12(f). N-(ciclopropilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,48 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 5,78 (s, 3H), 4,36 (s a, 2H), 4,10 (s a, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,49 (d, 2H), 2,01 (s, 4H), 0,94-0,86 (m, 1H), 0,53 (d, 2H), 0,13 (d, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 502 (MH^+).

Ejemplo 12(g). N-(ciclohexilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,48 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 4,33 (m a, 2H), 4,02 (s a, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 2,38 (d, 2H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,27-1,12 (m, 3H), 0,94-0,84 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 544 (MH^+).

Ejemplo 12(h). N-(ciclopentilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,32 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 3H), 4,02-3,96 (m, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,54 (s a, 5H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}$: 530 (MH^+).

Ejemplo 13

1-({2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-amina



ES 2 365 070 T3

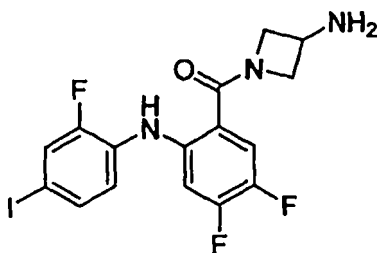
Se recogió ácido 2,4,6-trifluorobenzoico (643 mg, 3,65 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (1,0 g, 4,22 mmol) en acetonitrilo (30 ml) seguido de la adición de litio amida (290 mg, 12,7 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Con refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se añadió a ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 ml) y el precipitado formado se recogió por filtración y se lavó una vez con agua, después con hexanos y se secó al vacío para dar ácido 2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (849 mg, rendimiento del 59%) en forma de un sólido castaño. ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 13,72 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,56 (d, 1H) 7,28 (tr, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 6,53 (d, 1H).

Se recogió ácido 2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (1 ml) seguido de la adición de PyBOP (137 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadieron NMM (60 µl, 0,5 mmol) y el azetidin-3-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo disponible en el mercado (43 mg, 0,25 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente, después se repartió con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó tres veces con agua adicional, después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración seguidas de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice del residuo usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente produjeron [1-({2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (125 mg) en forma de un aceite incoloro.

El aceite se recogió en ácido trifluoroacético (1 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se repartió con acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado y la fase orgánica se levó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se filtró y se concentró, después el residuo se recogió en metanol (1 ml) seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano hasta que la solución se acidificó. La solución se concentró y el residuo se trituró con éter etílico para dar un precipitado espeso. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar clorhidrato de 1-({2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-amina (58 mg, rendimiento global del 48%). ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 8,67 (s a, 3H), 8,45 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 (tr, 1H), 6,77 (tr, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 3H). MS (EI) para C₁₆H₁₃F₃IN₃O: 448 (MH⁺).

Ejemplo 14

1-({4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-amina

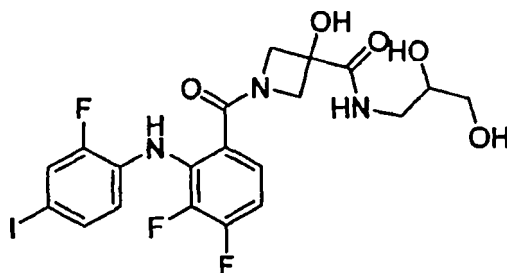


Se recogieron ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (643 mg, 3,65 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (1,0 g, 4,22 mmol) en acetonitrilo (30 ml) seguido de la adición de litio amida (290 mg, 12,7 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. En refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se añadió a ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 ml) y el precipitado formado se recogió por filtración y se lavó una vez con agua, después con hexanos y se secó al vacío para dar ácido 4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (624 mg, rendimiento del 43%) en forma de un sólido castaño. ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 13,65 (s a, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,84 (tr, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (tr, 1H), 7,03-6,98 (dd, 1H).

Se recogió ácido 4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (1 ml) seguido de la adición de PyBOP (137 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadieron NMM (60 µl, 0,5 mmol) y azetidin-3-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo disponible en el mercado (43 mg, 0,25 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente, después se repartió con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó tres veces con agua adicional, después con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración seguidas de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice del residuo usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente produjeron [1-({4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (131 mg) en forma de un aceite incoloro. El aceite se recogió en ácido trifluoroacético (1 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se repartió con acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se filtró y se concentró, después el residuo se recogió en metanol (1 ml) seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano hasta que la solución se acidificó. La solución se concentró y el residuo se trituró con éter etílico para dar un precipitado espeso. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar clorhidrato de 1-({4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-amina (67 mg, rendimiento global del 55%). ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 9,02 (s, 1H), 8,54 (s a, 3H), 7,68 (dd, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,22 (tr, 1H), 7,16 (dd, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,23 (s a, 2H), 4,03 (m a, 2H). MS (EI) para C₁₆H₁₃F₃IN₃O: 448 (MH⁺).

Ejemplo 15

1-({3,4-Difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-N-(2,3-dihidroxi-
 xamida



Se suspendieron clorhidrato de 1-(difenilmetil)azetidina-3-ol (2,75 g, 9,98 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos para el Esquema 1 de la Sección sintética general, tamices moleculares de 3 Å y 4-metilmorfolina (1,1 ml, 10,0 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Se añadieron 4-metilmorfolina N-óxido (2,93 g, 25,0 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (140 mg, 0,399 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de sílice usando trietilamina al 5% en acetato de etilo como eluyente. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos:acetato de etilo 8:1) dio 1-(difenilmetil)azetidina-3-ona (871 mg, 3,68 mmol, rendimiento del 37%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,50-7,46 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,01 (s, 4H); MS (EI) para C₁₆H₁₅NO: 238 (MH⁺).

Se disolvió 1-(difenilmetil)azetidina-3-ona (600 mg, 2,53 mmol) en diclorometano (1 ml) y se trató con trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmol) y trimetilsililcianuro (0,8 ml, 6,01 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h y después la mezcla se concentró al vacío para producir 1-(difenilmetil)-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidina-3-carbonitrilo (774 mg, 2,30 mmol, rendimiento del 91%) en forma de un sólido amarillo. Se disolvió 1-(difenilmetil)-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidina-3-carbonitrilo (250 mg, 0,744 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se enfrió a 0°C y se añadió cuidadosamente gota a gota solución de hidróxido de amonio al 25% a pH ~10-11. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo que se trituró con hexanos/éter para producir 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxamida (160 mg, 0,567 mmol, rendimiento del 76%) en forma de un sólido blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,92 (s a, 1H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,61 (s a, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,50 (dd, 2H), 3,20 (dd, 2H); MS (EI) para C₁₇H₁₈N₂O₂: 283 (MH⁺).

La 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxamida (1,1 g, 3,90 mmol) se trató con hidróxido sódico al 10% en etanol (15 ml) y agua (2 ml) a reflujo durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (pH ~7) y el precipitado se recogió por filtración y se liofilizó para producir ácido 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxílico (supone 3,90 mmol) que se usó sin purificación adicional: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 7,45-7,40 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,46 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H); MS (EI) para C₁₇H₁₇NO₃: 284 (MH⁺).

El ácido 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxílico (supone 3,90 mmol) se suspendió en metanol (40 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol). Se añadió hidróxido de paladio al 20% en peso sobre carbono (100 mg) a la solución y la mezcla se trató con hidrógeno a 275,71 kPa (40 psi) durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir clorhidrato del ácido 3-hidroxiacetidina-3-carboxílico que se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) y se trató con carbonato potásico (1,615 g, 11,7 mmol) y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (935 mg, 4,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y después la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo y después se acidificó a pH ~3-4 y se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir ácido 1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-hidroxiacetidina-3-carboxílico que se disolvió en DMF (3 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (2,028 g, 3,90 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió alilamina (0,6 ml, 8,03 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5%. La porción orgánica se lavó con ácido cítrico al 20%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) dio 3-hidroxi-3-[(prop-2-en-1-ilamino)carbonil]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (782 mg, 3,05 mmol, rendimiento del 78% a partir de 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-carboxamida). El 3-hidroxi-[(prop-2-en-1-ilamino)carbonil]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (782 mg, 3,05 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (2 ml, 8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos y después se concentró al vacío para producir clorhidrato de 3-hidroxi-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida (3,05 mmol).

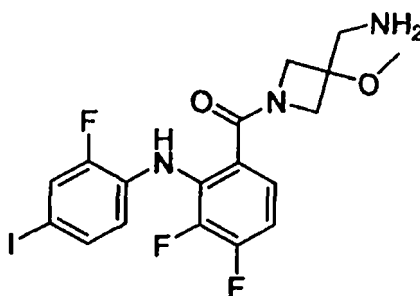
Se disolvieron ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (1,20 g, 3,05 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 7.019.033, 4-(dimetilamino)piridina (1,20 g, 9,86 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (701 mg, 3,66 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió clorhidrato de 3-hidroxi-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida (3,05 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5%. La porción orgánica se lavó con ácido cítrico al 20%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 60-85% en hexanos) y después la HPLC de fase inversa dieron 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida (150 mg, 0,282 mmol, rendimiento del 9%): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,64 (s a, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,72 (ddd, 1H), 5,83-5,72 (m, 1H), 5,10-4,99 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,73-3,68 (m, 2H); MS (EI) para C₂₀H₁₇F₃IN₃O₃: 532 (MH⁺).

Se disolvieron 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-*N*-prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida (88 mg, 0,166 mmol) y 4-metilmorfolina *N*-óxido (58 mg, 0,496 mmol) en acetona/agua (4:1; 10 ml) y se añadió tetróxido de osmio (2,5% en peso en agua; 0,1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después se inactivó con bisulfito sódico saturado (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa dio 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-3-hidroxi-azetidina-3-carboxamida (68 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 72%): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,65 (s a, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,72 (ddd, 1H), 5,00-4,10 (a, 2H), 5,10-4,99 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,34-3,21 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H); MS (EI) para C₂₀H₁₉F₃IN₃O₅: 566 (MH⁺).

Ejemplo 15(a). Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención: 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidina-3-carboxamida: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,63 (s a, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,83 (d, 1H); MS (EI) para C₁₇H₁₃F₃IN₃O₃: 492 (MH⁺).

Ejemplo 16

6-{{[3-(aminometil)-3-(metiloxi)azetidin-1-il]carbonil}-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina



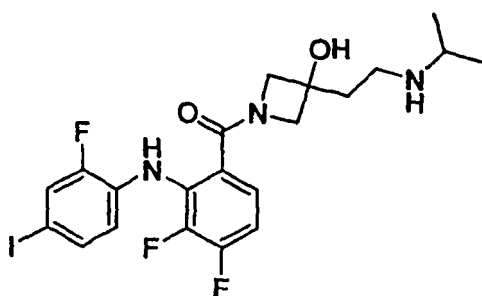
Se añadió 1-oxa-5-azaespiro[2.3]hexano-5-carboxilato de fenilmetilo (165 mg, 0,75 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 3, en THF (1 ml) a amoníaco anhidro saturado en THF (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación en un recipiente precintado a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución después se concentró y se volvió a recoger en THF (1 ml) seguido de la adición de di-*tert*-butildicarbonato (164 mg, 0,75 mmol) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar 3-[[{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino]metil]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (16,5 mg, rendimiento del 7%) y epóxido sin reaccionar (120 mg, recuperación del 73%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,34 (m, 5H), 5,10 (a, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,90 (dd AB, 4H), 3,41 (d, 2H), 1,44 (s, 9H).

Se recogieron 3-[[{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino]metil]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (16,5 mg, 0,05 mmol) y Pd al 10%/C (8 mg) en metanol (2 ml) y se hidrogenaron a presión ambiental durante 12 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró y se secó al vacío. El residuo se recogió en THF (1 ml) seguido de la adición de DIPEA (10 µl, 0,06 mmol) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (19,8 mg, 0,05 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración y la purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (1:1,5) produjeron {[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidina-3-il]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (19 mg, rendimiento del 66%).

Se recogieron {[1-(3,4-difluoro-2[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-hidroxiacetidina-3-il]metil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (8,0 mg, 0,014 mmol) y óxido de plata (I) (12 mg, 0,05 mmol) en yoduro de metilo (0,5 ml) y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas. La suspensión después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con un exceso de éter etílico, después se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar {[1-(3,4-difluoro-2[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil]carbonil)-3-(metiloxi)azetidina-3-il]metil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (2 mg). El material se recogió en TFA (0,5 ml) y se dejó reposar durante 5 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces en metanol (2 ml) y el residuo se secó al vacío para producir la sal trifluoroacetato de 6-{[3-(aminometil)-3-(metiloxi)azetidina-1-il]carbonil}-2,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina (2,3 mg, rendimiento del 27%) en forma de un sólido amorfo. MS (EI) para $C_{18}H_{17}F_3IN_3O$: 492 (MH^+).

Ejemplo 17

1-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-{2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidina-3-ol



Una solución de acetato de *terc*-butilo (566 μ l, 4,2 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78°C . A la solución se añadió LHMDs (5,25 ml de una solución 1,0 M en hexanos, 5,25 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. a -78°C . A la solución se añadió 1-(difenilmetil)azetidina-3-ona (500 mg, 2,1 mmol), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 15. Después de agitar durante 1 h, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se calentó a ta. Se añadieron agua y éter, y se repartió la mezcla bifásica resultante. La fase acuosa se extrajo una vez con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos al 80%:acetato de etilo al 20%) para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-il]acetato de 1,1-dimetiletil en forma de un sólido amarillo pálido (644 mg, 1,8 mmol, rendimiento del 87%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (m, 4H), 7,26 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

A una solución de [1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina-3-il] acetato de 1,1-dimetiletilo (333 mg, 0,94 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (940 μ l de una solución 1,0 M en THF, 0,94 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h 20 min. con agitación a ta. Se añadió agua (36 μ l) cuidadosamente a la solución, seguido de hidróxido sódico al 15% (36 μ l) y más agua (108 μ l). El precipitado resultante se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró a sequedad produciendo 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi)azetidina-3-ol (228 mg, 0,80 mmol, rendimiento del 85%) en forma de un jarabe incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38 (m, 4H), 7,26 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

Se suspendió hidróxido de paladio (100 mg) en una solución de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi)azetidina-3-ol (228 mg, 0,80 mmol) en metanol (15 ml), y la mezcla se sometió a una atmósfera de hidrógeno a 344,64 kPa (50 psi) durante 4 h. El catalizador después se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-(2-hidroxi)azetidina-3-ol. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación. A una solución de ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (314 mg, 0,80 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 7.019.033, en DMF (4 ml) se añadió PyBOP (416 mg, 0,80 mmol) y trietilamina (223 μ l, 1,6 mmol). Finalmente, se añadió el 3-(2-hidroxi)azetidina-3-ol sin purificar, y la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron agua y acetato de etilo, y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar 1-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(2-hidroxi)azetidina-3-ol en forma de un aceite incoloro (303 mg, 0,62 mmol, rendimiento del 78%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,28 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,02 (m, 2H); MS (EI) para $C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$: 491 (M-H).

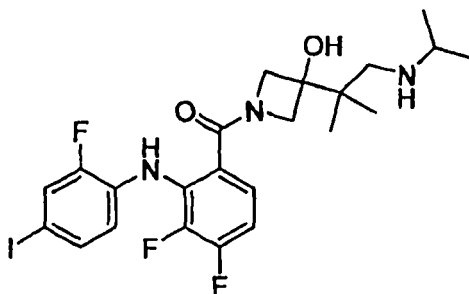
Una solución de cloruro de oxalilo (13 μ l, 0,15 mmol) en diclorometano (1 ml) se enfrió a -78°C , y después se añadió DMSO (22 μ l, 0,31 mmol). A esta mezcla se añadió 1-(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(2-hidroxi)azetidina-3-ol (67,8 mg, 0,14 mmol) en forma de una suspensión en diclorometano (1 ml). Después de agitar a -78°C durante 10 min., se añadió trietilamina (78 μ l, 0,56 mmol) y la mezcla se dejó calentar

a ta. La solución se diluyó con diclorometano, y se lavó con HCl 0,5 N. El lavado de la fase acuosa después se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]acetaldehído en forma de un sólido blanco (22,1 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 32%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,32-3,96 (m a, 4H), 3,41 (t, 2H), 3,07 (s, 1H); MS (EI) para C₁₈H₁₄F₃IN₂O₃: 491 (MH⁺).

A una solución de [1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino] fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]acetaldehído (38,0 mg, 0,078 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió isopropilamina (27 µl, 0,31 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (26 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h antes de inactivarla con 1 gota de HCl concentrado. La mezcla inactivada se concentró a sequedad, y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidin-3-ol (21,5 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,54 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,97 (d, 6H); MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₂: 534 (MH⁺).

Ejemplo 18

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1,1-dimetil-2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidin-3-ol



A una solución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ona (500 mg, 1,12 mmol), preparada usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 6, en diclorometano (5 ml) enfriado a 0°C se añadió tetracloruro de titanio (125 µl, 1,12 mmol). La solución marrón oscura se agitó a 0°C durante 45 minutos, seguido de la adición de metiltrimetilsilil dimetilceteno acetal (550 µl, 2,24 mmol) a 0°C. Después de la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción después se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con éter dietílico al 10% en diclorometano, el producto aislado se concentró al vacío para producir 520 mg, 0,95 mmol (85%) de 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]-2-metilpropanoato de metilo en forma de una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,34 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,23 (s, 6H). MS (EI) para C₂₁H₂₀F₃IN₂O₄: 547 (MH⁻).

Se agitó una solución de 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]-2-metilpropanoato de metilo (520 mg, 0,95 mmol) en hidróxido potásico acuoso 4 N (5 ml) a 50°C durante 1 hora. Usando ácido clorhídrico acuoso concentrado, la mezcla de reacción se acidificó a pH 5, y después se repartió con acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo, y la porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir 300 mg, 0,56 mmol (59%) de ácido 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]-2-metilpropanoico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,49 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,68-6,58 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 0,88 (s, 6H). MS (EI) para C₂₀H₁₈F₃IN₂O₄: 535 (MH⁺).

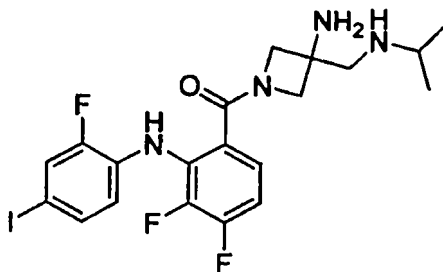
A una solución de ácido 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]-2-metilpropanoico (300 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió trietilamina (80 µl, 0,56 mmol), seguido de PyBOP (295 mg, 0,56 mmol) y finalmente borohidruro sódico (64 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo ácido cítrico acuoso al 20%, y después se repartió con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexanos, el producto aislado se concentró

al vacío para producir 238 mg, 0,46 mmol (82%) de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)azetidín-3-ol en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,53 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 0,76 (d, 6H); MS (EI) para C₂₀H₂₀F₃IN₂O₃: 521 (MH⁺).

Se agitó una mezcla de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil}carbonil)-3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)azetidín-3-ol (200 mg, 0,38 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (240 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron tiosulfato sódico acuoso al 10% (2 ml), y bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se repartió y la capa acuosa se extrajo dos veces usando diclorometano. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para producir un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, el producto aislado se concentró al vacío para producir 100 mg, 0,20 mmol (53%) de 2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]-2-metilpropanal en forma de un sólido blanco, que se disolvió inmediatamente en tetrahidrofurano (2 ml). A la solución se añadió isopropilamina (34 μ l, 0,40 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro (212 mg, 1,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre ácido cítrico acuoso al 20% y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo, y la porción orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite amarillo que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. El producto aislado se concentró al vacío para producir 50 mg, 0,07 mmol (36%) de sal acetato 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1,1-dimetil-2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidín-3-ol en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,47 (s a, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 2H), 0,92 (t, 6H), 0,78 (d, 6H); MS (EI) para C₂₃H₂₇F₃IN₃O₂: 562 (MH⁺).

Ejemplo 19

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metiletil)amino]metil}azetidín-3-amina



A una solución del 1-(difenilmetil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carbonitrilo (0,80 g, 2,2 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en Kozikowski y Fauq *Synlett* 1991, 11, 783-4, en etanol (30 ml) se añadió hidróxido sódico sólido (7,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua (6 ml) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a 90°C durante 2 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 con ácido clorhídrico concentrado y precipitó un sólido blanco. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se recogió el sólido, se lavó con agua, después se secó al vacío para dar el ácido 1-(difenilmetil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carboxílico (0,75 g, rendimiento del 88%), MS (EI) para C₂₄H₂₄N₂O₂: 373 (MH⁺).

A una mezcla de ácido 1-(difenilmetil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carboxílico (0,50 g, 1,34 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,47 ml, 2,68 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinilfosfonio (1,34 g, 2,68 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió 2-propilamina (0,22 ml, 2,68 mmol) y la agitación se continuó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 2%, cloruro de litio al 5%, y soluciones de salmuera (50 ml cada una), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo oleoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-25%-hexano) para dar 1-(difenilmetil)-*N*-(1-metiletil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carboxamida (0,51 g, rendimiento del 92%), MS (EI) para C₂₇H₃₁N₃O: 414 (MH⁺).

A una solución de la 1-(difenilmetil)-*N*-(1-metiletil)-3-[(fenilmetil)amino]azetidina-3-carboxamida (0,40 g, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1 M, 2,90 ml, 2,90 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con solución de hidróxido acuoso al 20% (1 ml), se diluyó con éter (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con solución de salmuera (20 ml cada una), se secó sobre sulfato sódico, se filtró

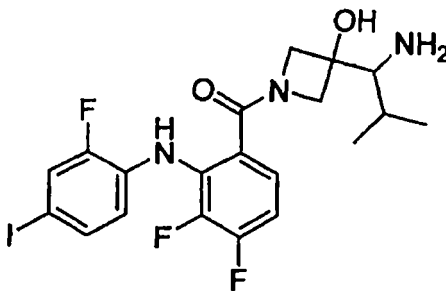
y se concentró para dar un residuo oleoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con metanol al 5%-diclorometano) para dar 1-(difenilmetil)-3-[[1-(metiletil)amino]metil]-N-(fenilmetil)azetidín-3-amina (0,35 g, rendimiento del 90%), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,42-7,14 (m, 15H), 4,34 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,22-3,18 (d, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,90-2,86 (d, 2H), 2,68-2,62 (p, 1H), 1,09-1,07 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3$: 400 (MH^+).

A una solución de la 1-(difenilmetil)-3-[[1-(metiletil)amino]metil]-N-(fenilmetil)azetidín-3-amina (0,35 g, 0,88 mmol) en metanol se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (solución 4 molar, 0,96 ml, 4,40 mmol) y la mezcla resultante se concentró para dar un sólido blanco que se recogió de nuevo en metanol. A esta solución se añadieron hidróxido de paladio (20% sobre carbono, 0,50 g, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 344,64 kPa (50 psi) en un aparato Parr durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un sólido, que se lavó con éter y se secó al vacío para dar clorhidrato de 3-[[1-(metiletil)amino]metil]azetidín-3-amina en forma de un sólido blanco (0,18 g, rendimiento del 81%). MS (EI) para $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_3$: 144 (MH^+).

A una mezcla del clorhidrato de 3-[[1-(metiletil)amino]metil]azetidín-3-amina (20 mg, 0,079 mmol) en una solución saturada de bicarbonato sódico (1,0 ml) y dioxano (1,0 ml) se añadió fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoílo (31 mg, 0,079 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). El extracto combinado se lavó con agua, después con solución de salmuera (5 ml cada una), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo oleoso que se purificó por HPLC de fase inversa para producir 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-(metiletil)amino]metil]azetidín-3-amina (15 mg, rendimiento del 37%). ^1H RMN (400 MHz, d_4 -Metanol): 7,46-7,43 (dd, 1H), 7,35-7,33 (dd, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,08-7,01 (dd, 1H), 6,63, 6,58 (td, 1H), 4,09-4,07 (d, 1H), 3,91-3,85 (dd, 2H), 3,76-3,73 (d, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,07-1,05 (d, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}$: 519 (MH^+).

Ejemplo 20

3-(1-amino-2-metilpropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol



Se recogió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (677,2 mg, 3,96 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, en 2-metil-1-nitropropano (5 ml), después se enfrió a 0°C seguido de la adición de terc-butoxido de potasio (444 mg, 3,96 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se repartió con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, después una vez con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración produjeron un residuo (1,5 g) que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente para dar 3-hidroxi-3-(2-metil-1-nitropropil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (730 mg, rendimiento del 67%) en forma de un sólido cristalino incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,50 (d, 1H), 3,93 (dd AB, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,04 (d, 6H).

Se recogió 3-hidroxi-3-(2-metil-1-nitropropil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (105 mg, 0,38 mmol) en metanol (1 ml) seguido de la adición de cloruro de hidrógeno anhidro 4 N en dioxano (1 ml) y la solución ácida se dejó en reposo durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se concentró y se secó al vacío hasta un residuo amorfo. Se recogió ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (150 mg, 0,38 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 7.019.033, en DMF (0,7 ml) seguido de la adición de PyBOP (198 mg, 0,38 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió la sal clorhidrato de amina anterior y DIPEA (190 μl , 1,1 mmol) en solución de DMF (0,7 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N y la fase orgánica se lavó tres veces con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración produjeron un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 1,5:1 como eluyente para dar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(2-metil-1-nitropropil)azetidín-3-ol (189 mg, rendimiento del 90%) en forma de un sólido amorfo. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,41 (s a, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,09 (m a, 1H), 6,81 (c, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,66 (s, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 1,03 (d, 6H).

Se recogió 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(2-metil-1-nitropropil)azetidín-3-ol (189 mg, 0,34 mmol) en THF:agua 4:1 (5 ml) seguido de la adición de polvo de hierro (192 mg, 3,4 mmol) y formiato amónico (429 mg, 6,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de cuatro horas, se añadieron alícuotas adicionales de polvo de hierro (192 mg, 3,4 mmol) y formiato amónico (429 mg, 6,8 mmol) y la mezcla se dejó a reflujo 12 horas adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, después se filtró. El filtrado se repartió con acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado, después la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración produjeron un residuo que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo a metanol al 10% en diclorometano como eluyentes para dar un residuo (36,5 mg) que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa para dar sal trifluoroacetato de 3-(1-amino-2-metilpropil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (7,9 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro después de la liofilización de las fracciones puras combinadas. ¹H RMN (400 MHz, D₆-DMSO): 8,63 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,17 (c, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 2,34 (dd, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 6H). MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃IN₃O₂: 520 (MH⁺).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 20(a). 3-(1-aminoetil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,56 (s, 1H), 7,91 (s a, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 1,15-1,12 (m, 1H), 1,10-1,08 (m, 1H). MS (EI) para C₁₈H₁₇F₃IN₃O₂: 492 (MH⁺).

Ejemplo 20(b). 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[1-(etilamino)etil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,61 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,04-2,80 (m, 4H), 1,21-1,12 (m, 6H). MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃IN₃O₂: 520 (MH⁺).

Ejemplo 20(c). 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,57 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,54 (d, 0,5H), 4,37 (d, 0,5 H), 4,29 (d, 0,5H), 4,14 (d, 0,5 H), 4,05 (d, 0,5 H), 3,95 (d, 0,5H), 3,86 (d, 0,5H), 3,80 (d, 0,5H), 1,44-1,38 (m, 3H). MS (EI) para C₁₈H₁₆F₃IN₃O₄: 523 (MH⁺).

Ejemplo 20(d). 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[1-(metilamino)etil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,63-8,55 (m, 1H), 8,44-8,23 (m, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,82 (s a, 0,5H), 6,73-6,65 (m, 1H), 4,38-3,77 (m, 4H), 1,18-1,07 (m, 3H). MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₂: 505 (M⁺).

Ejemplo 20(e). 1-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]etil carbamato de metilo: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,59 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41-7,05 (m, 4H), 6,72-6,64 (m, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,20 (d, 0,5H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1,5H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,46 (d, 2H), 0,99-0,95 (m, 3H). MS (EI) para C₂₀H₁₉F₃IN₃O₄: 550 (MH⁺).

Ejemplo 20(f). 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[1-(dimetilamino)etil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 9,45 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 4,48 (d, 0,5H), 4,36 (d, 0,5 H), 4,26 (d, 0,5H), 4,16-4,11 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,86 (d, 0,5H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 3H), 2,66-2,62 (s a, 3H), 1,22 (dd, 3H). MS (EI) para C₂₀H₂₁F₃IN₃O₂: 520 (MH⁺).

Ejemplo 20(g). 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-(1-nitropropil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,94 (m, 3H). MS (EI) para C₁₉H₁₇F₃IN₃O₄: 536 (MH⁺).

Ejemplo 20(h). 3-(1-aminopropil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,98 (m, 3H). MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₂: 506 (MH⁺).

Ejemplo 20(i). 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[1-(etilamino)propil]azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,05 (m, 3H), 0,95 (m, 3H). MS (EI) para C₂₁H₂₃F₃IN₃O₂: 534 (MH⁺).

Ejemplo 20(j). 3-[1-(dietilamino)propil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,03-3,70 (m, 2H), 2,71-2,45 (m, 5H), 1,67 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 0,94 (m, 9H). MS (EI) para C₂₃H₂₇F₃IN₃O₂: 562 (MH⁺).

ES 2 365 070 T3

Ejemplo 20(k). 3-[amino(fenil)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol): MS (EI) para $C_{23}H_{19}F_3IN_3O_2$: 554 (MH^+).

Ejemplo 20(m). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(3-metil-1-nitrobutil)azetidín-3-ol): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,23-4,04 (m a, 4H), 2,13 (t, 2H), 1,64-1,44 (m a, 3H), 0,93 (d, 6H); MS (EI) para $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_4$: 564 (MH^+).

Ejemplo 20(n). Sal acetato de 3-(1-aminobutil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,48-7,43 (d, 1H), 7,38-7,33 (d, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,00 (c, 1H), 6,66-6,58 (t, 1H), 4,33-4,22 (d, 1H), 4,13-3,81 (m, 3H), 3,17-3,09 (t, 1H), 1,93-1,89 (s, 3H), 1,89-1,82 (t, 3H), 1,56-1,24 (m, 4H), 0,97-0,88 (t, 3H); MS (EI) para $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$: 520 (MH^+).

Ejemplo 20(o). Sal acetato de 3-(1-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,27-8,21 (s, 1H), 7,42-7,36 (d, 1H), 7,34-7,29 (d, 1H), 7,15-7,09 (t, 1H), 7,09-7,01 (c, 1H), 6,88-6,79 (c, 1H), 6,63-6,53 (m, 1H), 4,18-3,92 (m, 4H), 2,12-2,08 (s, 3H), 2,06-1,70 (m, 7H), 0,92-0,68 (m, 4H); MS (EI) para $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$: 532 (MH^+).

Ejemplo 20(p). N-1-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]etil]acetamida: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,32 (dt, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 5,76 (a, 1H), 4,28-3,98 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,20-1,19 (d, 3H); MS (EI) para $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_3$: 534 (MH^+).

Ejemplo 20(q). (2R)-N-1-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]etil]-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,47 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 5H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,20-3,99 (m, 5H), 3,36 (s, 1,5H), 3,34 (s, 1,5H), 1,27-1,25 (d, 1,5H), 1,24-1,22 (d, 1,5H); MS (EI) para $C_{28}H_{24}F_6IN_3C_4$: 708 (MH^+).

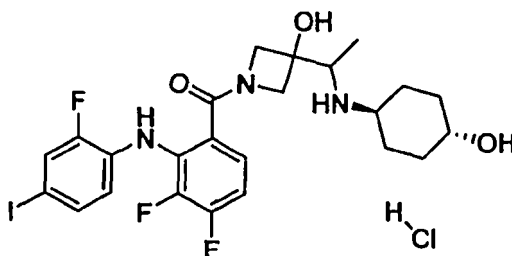
Ejemplo 20(r). (2R)-N-1-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidín-3-il]etil]-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,49 (s, 1H), 7,46-7,391 (m, 5H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 1,25-1,23 (d, 3H); MS (EI) para $C_{28}H_{24}F_6IN_3O_4$: 708 (MH^+).

Ejemplo 20(s). 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1-nitroetil)azetidín-3-ol): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,28 (s, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,32 (dt, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 4H), 1,64 (s, 6H); MS (EI) para $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_4$: 536 (MH^+).

Ejemplo 20(t). 3-(1-amino-1-metiletil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,30 (s, 1H), 7,39-7,36 (dd, 1H), 7,32-7,30 (dt, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 4,25-3,97 (m, 4H), 1,14 (s, 6H); MS (EI) para $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$: 506 (MH^+).

Ejemplo 21

Clorhidrato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}azetidín-3-ol



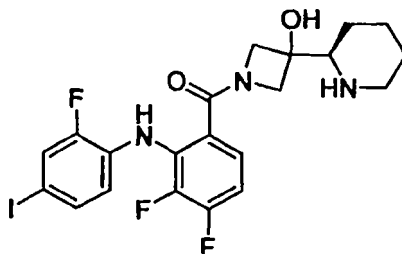
Se agitaron *terc*-butóxido de potasio (1,672 g, 14,9 mmol) y bromuro de etiltrifenilfosfonio (5,538 g, 14,9 mmol) en éter (30 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (954 mg, 6,0 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, y la mezcla se calentó a 35°C durante 4,5 h. La mezcla se filtró a través de celite y el sólido se lavó con éter. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, éter al 20% en hexanos) dio etilidenoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (506 mg, 2,76 mmol, rendimiento del 49%): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 5,37-5,28 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 4H), 1,56-1,51 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

ES 2 365 070 T3

- Se disolvieron 3-etilidenoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (506 mg, 2,76 mmol), y metilmorfolina *N*-óxido (1,04 g, 8,89 mmol) en acetona/agua (4:1; 30 ml) y se añadió tetróxido de osmio (2,5% en peso en *t*-butanol; 0,2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, después se inactivó con bisulfito sódico saturado (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) dio 3-hidroxi-3-(1-hidroxietyl)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (375 mg, 1,73 mmol, rendimiento del 63%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 4,00-3,77 (m, 5H), 2,65 (s a, 1H), 1,86, (s a, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (d, 3H).
- Se disolvió 3-hidroxi-3-(1-hidroxietyl)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,922 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1 ml, 4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos y después se concentró al vacío para producir clorhidrato de 3-(1-hidroxietyl)azetidina-3-ol (0,922 mmol).
- Se disolvieron ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (362 mg, 0,921 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 7.019.033, 4-(dimetilamino)piridina (337 mg, 2,76 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (212 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió clorhidrato de 3-(1-hidroxietyl)azetidina-3-ol (0,922 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5%. La porción orgánica se lavó con ácido cítrico al 20%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 80% en hexanos) dio 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-hidroxietyl)azetidina-3-ol (296 mg, 0,602 mmol, rendimiento del 65%): MS (EI) para C₁₈H₁₆F₃IN₂O₃: 493 (MH⁺).
- Se disolvió 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-hidroxietyl)azetidina-3-ol (267 mg, 0,543 mmol), en diclorometano (10 ml) y se trató con 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,661 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (183 mg, 0,604 mmol) a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió trietilamina (0,076 ml, 0,545 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después a 35°C durante 4 h y después a temperatura ambiente durante 15 h adicionales. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (110 mg, 0,363 mmol) y la mezcla se agitó a 35°C durante 3 h y después se añadió 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,661 mmol) y la mezcla se agitó a 35°C durante 2 h. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (303 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a 35°C durante 18 h adicionales. La mezcla se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 30-50% en hexanos) para dar 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxietylazetidina-3-il]etilo (201 mg, 0,265 mmol, rendimiento del 49%): MS (EI) para C₃₃H₃₈F₃IN₂O₃S: 759 (MH⁺).
- Se disolvió 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxietylazetidina-3-il]etilo (194 mg, 0,256 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en peso en aceite; 31 mg, 0,775 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. La mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y repartió con acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 50% en hexanos) dio 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(2-metil-1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-il)carbonil]anilina (120 mg, 0,253 mmol, rendimiento del 99%): MS (EI) para C₁₈H₁₄F₃IN₂O₂: 475 (MH⁺).
- Se disolvió 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[(2-metil-1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-il)carbonil]anilina (50 mg, 0,105 mmol) en dimetilsulfóxido (0,8 ml) y se trató con *trans*-4-ciclohexanolamina (70 mg, 0,609 mmol) con una potencia de microondas de 100 W a 100°C durante 45 minutos. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones limpias se combinaron, se neutralizaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y el disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo acuoso restante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se trató con ácido clorhídrico acuoso y después se liofilizó para producir clorhidrato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1-[(*trans*-4-hidroxyciclohexil)amino]etil}azetidina-3-ol (36 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 55%): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,61 (s a, 0,5H), 8,55 (s a, 0,5H), 8,49-8,33 (m, 1H), 8,08-7,90 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (d a, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,21 (c a, 1H), 6,81 (d a, 1H), 6,77-6,65 (m, 1H), 4,20 (d a, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,97 (d a, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,54-1,06 (m, 8H); MS (EI) para C₂₄H₂₇F₃IN₃O₃: 590 (MH⁺).
- Ejemplo 21(a). Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se preparó el siguiente compuesto de la invención: 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1-[(1,1-dimetiletil)amino]etil}azetidina-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,63 (s a, 0,4H), 8,53 (s a, 0,6H), 7,56 (dt, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 5,43 (s a, 1H), 4,14-3,56 (m, 4H), 2,69-2,53 (m, 1H), 1,00-0,85 (a, 12H); MS (EI) para C₂₂H₂₅F₃IN₃O₂: 548 (MH⁺).

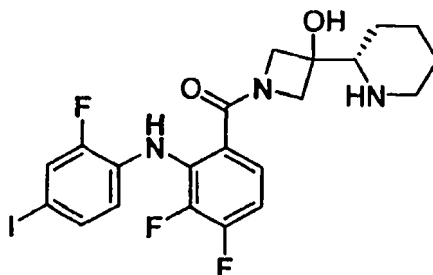
Ejemplo 22(a) y 22(b)

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2R)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol



y

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol



A una solución de 2-(3-hidroxi-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (368 mg, 0,94 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 5, en diclorometano (5 ml) se añadió DMAP (115 mg, 0,94 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de (R)-(-)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo (105 μ l, 0,56 mmol) a la solución mediante una jeringa y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se agitó 12 horas más. La solución después se repartió con bicarbonato sódico acuoso saturado y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se filtró y se concentró hasta un residuo oleoso. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente produjo el (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2(R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (27,5 mg, rendimiento del 5%) menos polar, el (2S)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2(R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (105 mg, rendimiento del 19%) más polar y material de partida (253 mg, recuperación del 69%).

El material de partida recuperado de este modo se recogió en diclorometano (3 ml) seguido de la adición de DMAP (115 mg, 0,94 mmol) y cloruro de (R)-(-)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo (105 μ l, 0,56 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Procediendo como anteriormente, se produjo el (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2(R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (46,6 mg, rendimiento del 8%) combinado, el (2S)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2(R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (228 mg, rendimiento del 41%) más polar y el material de partida (100,8 mg, recuperación del 27%).

El material de partida recuperado de este modo se recogió en tetrahidrofurano:diclorometano (1:1, 2 ml) seguido de la adición de DMAP (47 mg, 0,39 mmol) y cloruro de (R)-(-)- α -metoxi- α -trifluorometilfenilacetilo (80 μ l, 0,43 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 12 horas. Procediendo como anteriormente, se produjo el (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2(R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (144 mg, rendimiento del 26%) menos polar. Los derivados de éster quirales obtenidos de este modo se sometieron de nuevo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 3:1 como eluyente para dar el (2R)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2(R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (122,8 mg, rendimiento del 22%) menos polar puro y el (2S)-2-(1-[[fenilmetil]oxi]carbonil)-3-[[2(R)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanoil]oxi]azetidín-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (177,6 mg, rendimiento del 32%) más polar ambos en forma de residuos amorfos incoloros.

Se recogió (2*R*)-2-(1-[[[fenilmetil]oxi]carbonil]-3-[[[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropano]oxi]azetid-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (122,8 mg, 0,21 mmol) en metanol (4 ml) seguido de la adición de hidróxido sódico acuoso 1 M (1 ml) y la solución resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La solución después se repartió con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 2:1 para dar (2*R*)-2-(3-hidroxi-1-[[[fenilmetil]oxi]carbonil]azetid-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (60,8 mg, rendimiento del 81%) en forma de un sólido amorfo incoloro. El (2*S*)-2-(3-hidroxi-1-[[[fenilmetil]oxi]carbonil]azetid-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (87,4 mg, rendimiento del 75%) se preparó de forma análoga.

Se recogieron (2*R*)-2-(3-hidroxi-1-[[[fenilmetil]oxi]carbonil]azetid-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (60,8 mg, 0,16 mmol) y Pd al 10%/C (30 mg) en metanol (2 ml) y la mezcla se hidrogenó a presión ambiental durante una hora. La suspensión después se filtró a través de una capa de celite y se concentró, después se secó al vacío hasta un sólido incoloro. La amina sólida se recogió en THF (1 ml) seguido de la adición de DIPEA (42 μ l, 0,24 mmol) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoílo (63 mg, 0,16 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo 3:2 como eluyente produjo (2*R*)-2-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxi-azetid-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (74,9 mg, rendimiento del 74%) en forma de un sólido amorfo. (2*R*)-2-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxi-azetid-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,53 (s a, 0,5H), 8,40 (s a, 0,5H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,31 (dt, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,63-6,587 (m, 1H), 4,24-3,90 (m, 4H), 3,37-3,23 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 1,85-1,54 (m, 7H), 1,43 (s, 9H); MS (EI) para C₂₆H₂₉F₃IN₃O₄: 576 (M-C₄H₉⁺).

Se recogió (2*R*)-2-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxi-azetid-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (74,9 mg, 0,12 mmol) en metanol (1 ml) seguido de la adición de HCl 4 N en dioxano (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución después se concentró y el residuo se repartió con cloroformo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo, después amoniaco acuoso concentrado en cloroformo y metanol (0,1:10:1) como eluyentes produjo 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(2*R*)-piperidin-2-il]azetid-3-ol (57,3 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro. La base libre se recogió en metanol (1 ml), después se llevó a aproximadamente pH 1 por la adición de HCl 4 N en dioxano y se concentró la solución. El residuo se trituró con éter etílico para producir una suspensión. El sólido se recogió por filtración para producir la sal clorhidrato de 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(2*R*)-piperidin-2-il]azetid-3-ol (49 mg, rendimiento del 72%) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,43-8,39 (d, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,33-7,31 (dt, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 4H), 3,10-3,08 (d, 1H), 2,72-2,69 (d, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 4H); MS (EI) para C₂₁H₂₁F₃IN₃O₂: 532 (MH⁺).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 22(c). (2*S*)-2-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxi-azetid-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,52 (s a, 0,5H), 8,39 (s a, 0,5H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,34-7,31 (dt, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,25-3,88 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 1,85-1,54 (m, 7H), 1,43 (s, 9H); MS (EI) para C₂₆H₂₉F₃IN₃O₄: 576 (M-C₄H₉⁺).

Ejemplo 22(d). Clorhidrato de 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(2*S*)-piperidin-2-il]azetid-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, d₄-Metanol): 7,49-7,46 (dd, 1H), 7,37-7,35 (dt, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 4,39-4,32 (dd, 1H), 4,21-4,18 (dd, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,97-3,88 (dd, 1H), 3,57-3,32 (m, 1H), 3,02-2,96 (dd, 1H), 1,90-1,50 (m, 7H); MS (EI) para C₂₁H₂₁F₃IN₃O₂: 532 (MH⁺).

Ejemplo 22(e). Sal acetato de 1-((2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorofenil)carbonil)-3-piperidin-2-ilazetid-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,56 (d, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 1H), 6,64-6,70 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,76-1,88 (m, 3H), 1,44-1,64 (m, 3H). MS (EI) para C₂₁H₂₁BrClF₂N₃O₂: 500 (M-H).

Ejemplo 22(f). Sal acetato de 1-((2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3,4-difluorofenil)carbonil)-3-piperidin-2-ilazetid-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,52 (s a, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35-7,15 (m, 3H), 6,88-6,79 (m, 1H), 4,15-3,96 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,71-1,42 (m, 3H), 1,25-1,14 (m, 2H), 1,03-0,90 (m, 1H); MS (EI) para C₂₁H₂₁BrF₃N₃O₂: 485 (MH⁺).

Ejemplo 22(g). 1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-pirrolidin-2-ilazetid-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,45 (dd, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,13-6,99 (m, 1H), 6,67-6,54 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,27 (t, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 3H), 1,55-1,42 (m, 1H). MS (EI) para C₂₀H₁₉F₃IN₃O₂: 518 (MH⁺).

Ejemplo 22(h). *Acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)azetidín-3-ol (sal)*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,46 (dd, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 7,12-6,99 (m, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 4,37-3,87 (m, 4H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 3H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,00-1,67 (m, 8H). MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 532 (MH^+).

Ejemplo 22(i). *Acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-etilpirrolidin-2-il)azetidín-3-ol (sal)*: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,46 (d, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,66-6,57 (m, 1H), 4,34-3,89 (m, 4H), 3,57 (t, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,28-2,81 (m, 3H), 2,25-1,72 (m, 8H), 1,31-1,18 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$: 546 (MH^+).

Ejemplo 22(j). *Sal acetato de 1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 8,30 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,38-3,24 (m, 3H), 3,08 (s a, 1H), 2,88 (s a, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,66-1,32 (m, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{IN}_5\text{O}_2$: 568 (MH^+).

Ejemplo 22(k). *Sal acetato de 1-({7-fluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-MeOH}$): 8,22 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 3H), 3,10 (s a, 1H), 2,88 (s a, 1H), 1,88-1,70 (m, 3H), 1,64-1,28 (m, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{IN}_5\text{O}_2$: 568 (MH^+).

Ejemplo 22(m). *4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3-fluoro-5-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-1-metilpiperidin-2(1H)-ona*: MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_3$: 498 (MH^+).

Ejemplo 22(n). *1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,79 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,72 (c, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 1,93 (t, 3H), 1,51-1,70 (m, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFIN}_5\text{O}_2$: 532 (MH^+).

Ejemplo 22(o). *1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 8,85 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,10-4,27 (m, 2H), 3,87 (c, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,02 (s, 1H), 1,88-1,94 (m, 3H), 1,58-1,69 (m, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: 540 (MH^+).

Ejemplo 22(p). *1-({6-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,50 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,20-3,98 (m a, 4H), 3,11 (d, 1H), 2,77-2,50 (m a, 5H), 1,80-1,15 (m a, 6H); MS (EI) para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrClFIN}_4\text{O}_3$: 537 (MH^+).

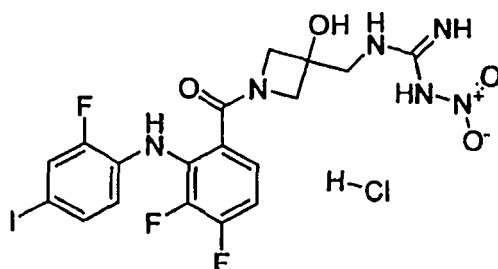
Ejemplo 22(q). *1-({3-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 7,53 (2d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,82 (s a, 1H), 1,66 (d, 1H), 1,58 (d, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,22 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2$: 514 (MH^+).

Ejemplo 22(r). *1-({4-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$): 7,42 (2d, 1H), 7,34-7,18 (m, 4H), 6,46 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,04 (d, 1H), 2,52 (dd, 2H), 1,76 (s a, 0,5H), 1,58 (m, 2,5H), 1,32 (m, 2H), 1,18 (m, 0,5H), 1,04 (m, 0,5H); MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2$: 514 (MH^+).

Ejemplo 22(s). *5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-({3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidín-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona*: ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10,19 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,59 (c, 1H), 4,13-4,27 (m, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,71 (d, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,53 (d, 1H), 1,32 (s, 2H), 1,17 (t, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FIN}_5\text{O}_3$: 528 (MH^+).

Ejemplo 23

Clorhidrato de 1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil]-3-nitroguanidina

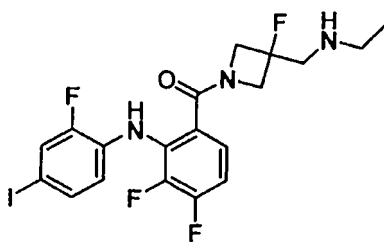


A una mezcla de 2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-(1-oxa-5-azaespiro[2,3]hex-5-ilcarbonil)anilina (0,15 g, 0,33 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 21, y nitroguanidina (0,1 g, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (3,00 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 ml, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recogieron, y se concentró el disolvente. El residuo se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración produjeron un residuo amorfo, que se disolvió en metanol, y se añadió HCl 4 N en dioxano (80 μ l, 0,33 mmol) a la solución. Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración. El sólido se lavó con hexano, y se secó para producir 76 mg (38%) de clorhidrato de 1-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil]-3-nitroguanidina. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,46 (2d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,51 (d, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_6\text{O}_4$: 565 (MH^+).

Ejemplo 23(a). Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención: clorhidrato de 1-ciano-3-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil]guanidina. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,47 (2d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,43 (s, 2H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{IN}_6\text{O}_2$: 545 (MH^+).

Ejemplo 24

6-({3-[(etilamino)metil]-3-fluoroacetidin-1-il}carbonil)-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina

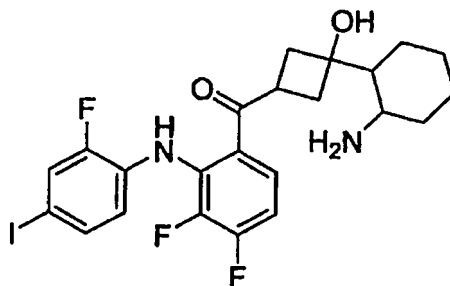


A [[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]metil]etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (27 mg, 0,044 mmol), preparado usando procedimientos similar a los del el Ejemplo 3 y seguido de protección con Boc, en cloroformo (2,5 ml) se añadió DAST (11,8 μ l, 0,089 mmol) y se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. Se inactivó con agua (15 ml), se repartió en fase y se extrajo la fase acuosa con cloroformo (2x15 ml). Los extractos de cloroformo combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para producir [[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-fluoroacetidin-3-il]metil]etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (19,0 mg, 70%).

Al [[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-fluoroacetidin-3-il]metil]etilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (19,0 mg, 0,031 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió una solución 4,0 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1,0 ml). Después de 1,5 h, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el compuesto del título (4,30 mg, 27%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,25 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,33-4,05 (m a, 4H), 3,07-2,95 (m a, 2H), 2,65 (c, 2H), 1,08 (t, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{IN}_3\text{O}$: 508 (MH^+).

Ejemplo 25

3-(2-aminociclohexil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol



Se enfrió una solución de 1-(trimetilsilo)ciclohexeno (200 mg, 1,17 mmol) y 3-oxoazetidina-1-carboxilato de bencilo (289 mg, 1,41 mmol), preparados usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 3, en tetrahidrofurano (3,90 ml) a -78°C durante 10 minutos seguido de la adición de tetracloruro de titanio (0,13 ml, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas adicionales a -78°C . La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico acuoso y la capa acuosa se extrajo con éter (2x). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 3:2) para producir 3-hidroxi-3-(2-oxociclohexil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (328 mg, 37%). ^1H RMN (CDCl_3): 7,28-7,34 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,02 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,71 (c, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,66 (d, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 303 (MH^+).

Se enfrió una solución de 3-hidroxi-3-(2-oxociclohexil)azetidina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 330 mmol) en metanol (1,60 ml) en presencia de acetato amónico (191 mg, 2,48 mmol) a 0°C durante 1 hora. Se añadió cianoboro-hidruro sódico (81,5 mg, 1,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de hidrógeno 6 N (800 μl) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se basificó con bicarbonato sódico acuoso (pH 9) y se extrajo con diclorometano. La porción orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 3-(2-aminociclohexil)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de bencilo (73,7 mg, 73%). MS (EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 305 (MH^+).

A una solución de 3-(2-aminociclohexil)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de bencilo (202 mg, 0,663 mmol) en dioxano-agua (1:1, 2,5 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (138 mg, 0,630 mmol) y bicarbonato sódico sólido (112 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 3-(2-*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de bencilo (237 mg, 100%). ^1H RMN (CH_3OH): 7,15-7,21 (m, 5H), 5,45 (s, 0,5H), 5,20 (d, 0,5H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,81 (d, 2H), 1,43-1,74 (m, 5H), 1,39 (s, 1H), 1,31 (s, 11H), 1,20 (s, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: 405 (MH^+).

Una solución de 3-(2-*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de bencilo (237 mg, 0,586 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10%-carbón (200 mg, 0,586 mmol) a 275,71 kPa (40 psi) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(3-hidroxi-azetidina-3-il)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (181 mg, 100%). ^1H RMN (CDCl_3): 5,10 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,36 (d, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,40-1,53 (m, 1H), 1,36 (d, 9H), 1,25 (s, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: 271 (MH^+).

A una solución de 2-(3-hidroxi-azetidina-3-il)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (181 mg, 0,669 mmol) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoilo (265 mg, 0,669 mmol), preparados usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, en tetrahidrofurano (2,2 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (110 μl) a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 45 minutos, momento en el cual se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 2-(1-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoil)-3-hidroxi-azetidina-3-il)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. Este material en bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 2-(1-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoil)-3-hidroxi-azetidina-3-il)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo en una mezcla de metanol (4 ml) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (3 ml). La solución se calentó a reflujo, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones purificadas se evaporaron a sequedad y se repartieron

entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite. El residuo se recogió en metanol (2 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (700 μ l) y se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título clorhidrato de 3-(2-aminociclohexil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol (44,7 mg, 12%).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,58 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 6,69 (dt, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,26 (d, 0,5H), 4,17 (d, 0,5H), 4,04 (t, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,79 (d, 0,5H), 3,65-3,73 (m, 0,5H), 3,45-3,51 (m, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,65-1,88 (m, 2H), 1,47 (s, 4H), 1,16-1,37 (m, 2H); MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃IN₃O₂: 546 (MH⁺).

Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 25(c). 3-(2-aminociclohexil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,56 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,59 (td, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,41 (s, 0,5H), 6,17 (s, 0,5H), 3,91-4,27 (m, 2,5H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 0,5H), 2,19-2,26 (m, 1H), 1,54-1,94 (m, 5H), 1,30-1,39 (m, 1H); MS (EI) para C₂₁H₂₁F₃IN₃O₂: 532 (MH⁺).

Ejemplo 25(a) y Ejemplo 25(b)

(±)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(trans)-2-hidroxiciclohexil]azetidina-3-ol

y

(±)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(cis)-2-hidroxiciclohexil]azetidina-3-ol

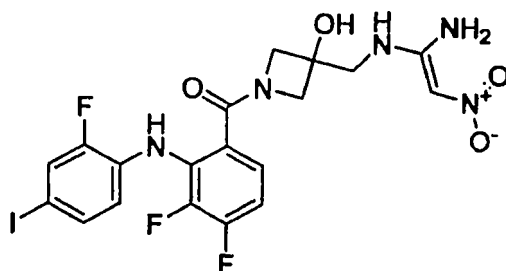
Los compuestos de los ejemplos 25a y 25b se sintetizaron partiendo de 3-hidroxi-3-(2-oxociclohexil)azetidina-1-carboxilato de bencilo preparado de acuerdo con el procedimiento dado en el ejemplo 25. La cetona se redujo para dar 3-hidroxi-3-(2-hidroxiciclohexil)azetidina-1-carboxilato de bencilo en forma de una mezcla de diastereómeros racémicos que se sometieron a hidrogenación para producir 3-(2-hidroxiciclohexil)azetidina-3-ol. El 3-(2-hidroxiciclohexil)azetidina-3-ol se llevó a una etapa de acoplamiento con fluoruro de 3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzoílo del modo habitual. El material acoplado obtenido de este modo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa donde la fracción 1 se denominó provisionalmente (±)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(trans)-2-hidroxiciclohexil]azetidina-3-ol (Ejemplo 25a) y la fracción 2 se denominó provisionalmente (±)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-[(cis)-2-hidroxiciclohexil]azetidina-3-ol.

Ejemplo 25(a). *Primer fracción en eluir*: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,44 (2d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,46 (d, 0,5H), 4,28 (d, 0,5H), 4,22 (d, 0,5H), 3,98 (dd, 1H), 3,89 (d, 0,5H), 3,85 (s, 0,5H), 3,77 (d, 0,5H), 3,56 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,46-1,74 (m, 4H), 0,98-1,32 (m, 4H); MS (EI) para C₂₂H₂₂F₃IN₂O₃: 547 (MH⁺).

Ejemplo 25(b). *Segunda fracción en eluir*: ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH): 7,44 (2d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,20 (m, 1,5H), 4,19 (s, 0,5H), 4,00 (m, 1,5H), 3,86 (dd, 1H), 3,74 (d, 0,5H), 1,76 (m, 2H), 1,50-1,68 (m, 5H), 1,18-1,46 (m, 4H); MS (EI) para C₂₂H₂₂F₃IN₂O₃: 547 (MH⁺).

Ejemplo 26

3-(((E)-1-amino-2-nitroetil)amino)metil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol



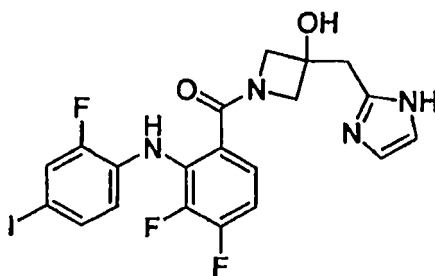
Se agitó una solución de 3-(aminometil)-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidina-3-ol (0,24 g, 0,5 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, y 1,1-bis(metil)tió-2-nitroetileno disponible en el mercado (0,083 g, 0,5 mmol) en etanol (5 ml) a 70°C durante 16 horas. La mezcla de

reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir 0,10 g (39%) de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(Z)-1-(metiltio)-2-nitroetenil]amino}metil)azetidín-3-ol. MS (EI) para $C_{20}H_{18}F_3IN_4O_4S$: 595 (MH^+).

A una solución de (0,05 g, 0,08 mmol) 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[(Z)-1-(metiltio)-2-nitroetenil]amino}metil)azetidín-3-ol en etanol (2 ml) se añadió hidróxido de amonio (0,1 ml, 0,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recogieron y el se concentró disolvente. El residuo se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración produjeron un residuo amorfo, que se disolvió en metanol, y se añadió HCl 4 N en dioxano (40 μ l, 0,16 mmol) a la solución. Se formó un precipitado blanco y se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con hexano, y se secó para producir 42 mg (87%) de clorhidrato de 3-({[(E)-1-amino-2-nitroetenil]amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol. 1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH): 7,58 (t, 0,5H), 7,44 (t, 0,5H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 3,90-4,30 (m, 4H) 3,72 (s, 2H); MS (EI) para $C_{19}H_{17}F_3IN_5O_4$: 564 (MH^+).

Ejemplo 27

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)azetidín-3-ol



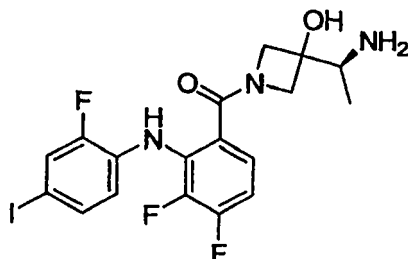
Se enfrió una solución de 2-metil-1-({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)-1H-imidazol (0,5 g, 2,3 mmol) (preparado usando procedimientos similares a los descritos en Clader *et al. J. of Med. Chem.* **1995**, 38(10), 1600-7) en tetrahydrofurano (5 ml) a -78°C, y se añadió n-butilitio (2,5 M en hexanos, 0,990 ml, 2,5 mmol). Después de 2 horas, se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,60 g, 3,5 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 3, en 2,0 ml de tetrahydrofurano y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con un exceso de solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, 3:1 de hexanos/acetato de etilo) dio 0,37 g (41%) de 3-{{1-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil}-1H-imidazol-2-il}metil}azetidín-3-ol: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 6,96-6,92 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Se disolvió 3-{{1-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil}-1H-imidazol-2-il}metil}azetidín-3-ol (0,19 g, 0,49 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se retiró al vacío para dar 0,16 g de sal trifluoroacetato de 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)azetidín-3-ol (87%). El residuo en bruto se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

A una solución de sal trifluoroacetato de 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)azetidín-3-ol (0,16 g, 0,42 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,370 ml, 2,13 mmol) en tetrahydrofurano (2,0 ml) se añadió fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoílo (0,17 g, 0,42 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa seguida de liofilización de las fracciones puras dio 0,032 g (13%) de sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1H-imidazol-2-ilmetil)azetidín-3-ol: 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,45 (dd, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,65-6,56 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 1,96 (s, 3H). MS (EI) para $C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$: 529 (MH^+).

Ejemplo 28

3-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol



A una solución de diisopropilamina (6,5 ml, 46,3 mmol) en THF (200 ml) a -78°C se añadió butillitio (17 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 42,5 mmol) durante 5 min. La solución de diisopropilamida de litio se agitó durante 15 min. a -78°C. Se añadió una solución de (S)-4-bencil-3-propionil-2-oxazolidinona (9,0 g, 38,6 mmol) en THF (100 ml) a la diisopropilamida de litio mediante un embudo de adición durante 26 min. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -70°C durante el transcurso de la adición. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min. adicionales a -78°C. Después se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (9,5 g, 46,3 mmol) mediante un embudo de adición durante 25 minutos en forma de una solución en THF (100 ml). De nuevo, la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de -70°C durante la adición del reactivo. Después de agitar durante 1 hora adicional a -78°C, la mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado y después se dejó calentar a ta. Se añadió agua para disolver cualquier precipitación de cloruro de amonio, y se añadió acetato de etilo. Las capas se repartieron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuosos al 5%, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50%:hexanos al 50%) para proporcionar 3-hidroxi-3-[(1*R*)-1-metil-2-oxo-2-[(4*S*)-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]etil]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo en forma de un sólido cristalino blanco (6,03 g, 13,8 mmol, rendimiento del 36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (m, 8H), 7,20 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,10 (c, 1H), 4,03-3,93 (m, 3H), 3,28 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,29 (d, 3H).

Se preparó una solución de hidróxido de litio monohidrato (1,16 g, 27,6 mmol) en peróxido de hidrógeno al 30% (13,2 ml, 138 mmol) y posteriormente se añadió lentamente a una solución de 3-hidroxi-3-[(1*R*)-1-metil-2-oxo-2-[(4*S*)-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-3-il]etil]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (6,03 g, 13,8 mmol) en THF (80 ml) y agua (20 ml) a 0°C. Después de agitar la mezcla durante 1 h a ta, el peróxido de hidrógeno se inactivó cuidadosamente con sulfito sódico 1 M (150 ml, 150 mmol). El THF se retiró al vacío, y la mezcla después se acidificó a pH=2 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gradiente, metanol al 5%:diclorometano al 95% a metanol al 10%:diclorometano al 90%) para proporcionar ácido (2*R*)-2-(3-hidroxi-1-[(fenilmetil)oxi]carbonil)azetidina-3-il)propanoico en forma de un aceite incoloro (2,77 g, 9,9 mmol, rendimiento del 72%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,31 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,88 (c, 1H), 1,28 (d, 3H); MS (EI) para C₁₄H₁₇NO₅: 280 (MH⁺).

A una solución de ácido (2*R*)-2-(3-hidroxi-1-[(fenilmetil)oxi]carbonil)azetidina-3-il)propanoico (2,77 g, 9,9 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió trietilamina (1,52 ml, 10,9 mmol) seguido de difenil fosforil azida (2,24 ml, 10,4 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h y después se enfrió a ta. Los materiales volátiles se retiraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente: hexanos al 50%:acetato de etilo al 50% hasta acetato de etilo al 100%). El producto deseado, fenilmetil éster del ácido (8*R*)-8-metil-6-oxo-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxílico, se aisló en forma de un jarabe incoloro viscoso (1,84 g, 6,6 mmol, rendimiento del 67%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,32 (m, 5H), 5,66 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,34 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,98 (c, 1H), 1,34 (d, 3H).

A una solución de fenilmetil éster del ácido (8*R*)-8-metil-6-oxo-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octano-2-carboxílico (1,84 g, 6,6 mmol) en metanol (66 ml) se añadió paladio húmedo al 10% sobre carbono (50% en masa, 500 mg). La suspensión resultante se agitó en 1 atm. de hidrógeno durante 1 h. El catalizador después se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (8*R*)-8-metil-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona en forma de un sólido blanco (0,99 g, rendimiento cuantitativo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,23 (s a, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 1,38 (d, 3H); MS (EI) para C₆H₁₀N₂O₂: 143 (MH⁺).

Una solución de (8*R*)-8-metil-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona (937 mg, 6,6 mmol), ácido acético (0,756 ml, 13,2 mmol), y benzaldehído (1,0 ml, 9,9 mmol) en metanol (65 ml) se trató con cianoborohidruro sódico (829 mg, 13,2 mmol) a ta durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió ácido clorhídrico 3 N (100 ml). Después se retiró el metanol al vacío. La solución acuosa resultante se lavó con acetato de etilo. El lavado de acetato de etilo se extrajo de nuevo con ácido clorhídrico 1 N, y las fases ácidas acuosas se combinaron y se basificaron con

carbonato potásico. La fase orgánica se desechó. La mezcla acuosa después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La (8*R*)-8-metil-2-(fenilmetil)-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona deseada se obtuvo con una pureza del 93% en forma de un líquido lechoso incoloro (1,33 g, 5,73 mmol, rendimiento 87%). MS (EI) para C₁₃H₁₆N₂O₂: 233 (MH⁺).

A una solución de (8*R*)-8-metil-2-(fenilmetil)-5-oxa-2,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona (1,33 g, 5,7 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (20 ml) se añadió hidróxido de bario octahidrato (9,0 g, 28,5 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 3 N (10 ml) y se añadió diclorometano (50 ml). La mezcla bifásica se trató con carbonato potásico (1,6 g, 11,4 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,11 g, 9,7 mmol). Después de agitar vigorosamente a ta durante 17 h, los sólidos se retiraron por filtración, y se repartieron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se recogió en metanol (60 ml) y se trató con carbonato potásico (3,0 g, 22 mmol) añadido en dos porciones durante 4 h a reflujo. Después de un periodo de refrigeración, el metanol se retiró al vacío, y los sólidos residuales se cargaron directamente en una columna de sílice. Después de la purificación (metanol al 5%:diclorometano al 95%), se obtuvo {(1*R*)-1-[3-hidroxi-1-(fenilmetil)azetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un jarabe incoloro (1,07 g, 3,5 mmol, rendimiento al 62%). MS (EI) para C₁₇H₂₆N₂O₃: 307 (MH⁺).

A una solución de {(1*R*)-1-[3-hidroxi-1-(fenilmetil)azetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,07 g, 3,5 mmol) en metanol se añadió paladio húmedo al 10% sobre carbono (50% en masa, 250 mg). La suspensión resultante se sometió a 1 atmósfera de hidrógeno durante 7 h, y se añadieron 250 mg adicionales de catalizador durante el transcurso de la reacción. El catalizador después se retiró por filtración a través de celite. El filtrado después se concentró al vacío para proporcionar [(1*R*)-1-(3-hidroxiazetidín-3-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un jarabe incoloro (800 mg, rendimiento cuantitativo). MS (EI) para C₁₀H₂₀N₂O₃: 161 (M - *tert*-butilo + H).

A una solución de [(1*R*)-1-(3-hidroxiazetidín-3-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió diisopropiletilamina (228 μ l, 1,38 mmol) y fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoilo (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en la Referencia 1) (363 mg, 0,92 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h, después de lo cual se retiraron al vacío los materiales volátiles. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos al 50%:acetato de etilo al 50%) para proporcionar {(1*R*)-1-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de una película incolora (333 mg, 0,56 mmol, rendimiento del 61%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s a, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,74 (d a, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,96 (s a, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,18 (d, 3H); MS (EI) para C₂₃H₂₅F₃IN₃O₄: 536 (M - *tert*-butilo + H).

Se trató una solución de {(1*R*)-1-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (333 mg, 0,56 mmol) en metanol (10 ml) con ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 1,4 ml, 5,6 mmol) a 60°C durante 30 min. Después de un periodo de refrigeración, los materiales volátiles se retiraron al vacío para proporcionar clorhidrato de 3-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol en forma de un sólido blanco (285 mg, 0,54 mmol, rendimiento del 97%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,83 (s a, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (c, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,11 (dd, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₇F₃IN₃O₂: 492 (MH⁺).

Para establecer el exceso enantiomérico (ee) de este material, se disolvió clorhidrato de 3-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (21 mg, 0,040 mmol) en diclorometano (400 μ l) y se trató con diisopropiletilamina (20 μ l, 0,12 mmol) y cloruro de (*R*)-(-)- α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetilo a ta durante 15 min. Se retiró una alícuota y se analizó por HPLC quiral. Se descubrió que el exceso diastereomérico de (2*S*)-N-[(1*R*)-1-[1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]etil]-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida era del 91%, y por extrapolación el ee de 3-[(1*R*)-1-aminoetil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol también se asignó al 91%.

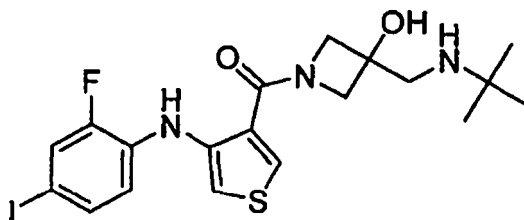
Ejemplo 28a. Usando la secuencia descrita anteriormente, comenzando con (*R*)-4-bencil-3-propionil-2-oxazolidinona, se preparó 3-[(1*S*)-1-aminoetil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol usando procedimientos similares excepto en que el 3-hidroxi-3-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-[(4*R*)-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidín-3-il]etil]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo requería recristalizaciones adicionales en isopropanol. Usando el mismo método que el descrito anteriormente en el Ejemplo 28, se determinó que el 3-[(1*S*)-1-aminoetil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol tenía un ee del 98,4%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,84 (s a, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (c, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,11 (dd, 3H); MS (EI) para C₁₈H₁₇F₃IN₃O₂: 492 (MH⁺).

Ejemplo 28b. A 3-[(1*S*)-1-aminoetil]-1-((3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil)azetidín-3-ol (87,4 mg, 0,18 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 28, se añadió formaldehído (37% acuoso, 14 mg, 0,18 mmol) en metanol (2 ml) y borohidruro sódico (7 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a ta, después de lo cual se añadió borohidruro sódico (16 mg, 0,42 mmol). Después de agitar 1,25 h más, se añadió más formaldehído (37% acuoso, 1 gota), y la mezcla se agitó 3 días a ta. Después se añadió una pequeña carga de espátula adicional (~50 mg) de borohidruro sódico, y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después

de inactivar con HCl 1 N, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa. El material limpio se convirtió en su sal clorhidrato para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol en forma de un sólido amarillo (21,7 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 22%).
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (c, 1H), 6,62 (dt, 1H), 4,36 (dd, 1H),
 5 4,21-3,91 (m, 3H), 3,44 (c, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,29 (m a, 3H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₂: 506 (MH⁺).

Ejemplo 29

10 3-{{[1,1-Dimetiletil]amino]metil}-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidin-3-ol



A una mezcla de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (1,75 g, 11 mmol) (disponible en el mercado o preparado usando procedimientos similares a los descritos en Rossy *et al. J. Org. Chem.* **1980**, 45(4), 617-2) en 15 ml de etanol se añadió 2-fluoro-4-yodoanilina (2,6 g, 11 mmol) seguido de la adición de varias gotas de ácido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el producto precipitó. Este
 25 producto se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo, éter, se secó al vacío para producir el 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (1,7 g, 42%). ¹H RMN (d₆-DMSO): 9,80 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,69 (s, 3H); MS(EI) para C₁₂H₁₁FINO₂S: 380 (MH⁺).

A una mezcla de 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (1,2 g, 3,16 mmol) en 10 ml de tolueno anhidro se añadió 2,3,5,6-tetraclorociclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (0,78 g, 3,16 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a 50°C y se concentró al vacío a sequedad y se enfrió a temperatura ambiente. Al residuo se añadió etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante varios minutos, se enfrió a temperatura ambiente y el producto cristalino azul claro se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,74 g, 62%). ¹H RMN (d₆-DMSO): 8,78 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,64
 35 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,85 (s, 3H); MS(EI) para C₁₂H₉FINO₂S: 378 (MH⁺).

Una mezcla de 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,74 g, 1,96 mmol) en la solución de hidróxido potásico (0,3 g) en etanol/agua (4 ml/4 ml) se calentó hasta 60°C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 4 ml de agua y se extrajo con éter. La capa acuosa se
 40 acidificó con HCl 1 N a pH 2, el producto precipitó y se retiró por filtración, se lavó varias veces con agua y se secó al vacío para producir ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tiofeno-3-carboxílico (0,59 g, 83%). ¹H RMN (d₆-DMSO): 13,20 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,11 (s, 1H); MS(EI) para C₁₁H₇FINO₂S: 362 (MH⁻).

Se disolvieron ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]tiofeno-3-carboxílico (200 mg, 0,551 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (202 mg, 1,65 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (127 mg, 0,662 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió clorhidrato de 3-(hidroximetil)azetidin-3-ol (72 mg, 0,516 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido cítrico al 20%. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se
 50 lavó con cloruro de litio al 5%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en diclorometano para producir 1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidin-3-ol (247 mg, 0,551 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de cristales blanquecinos: MS (EI) para C₁₅H₁₄FIN₂O₃S: 449 (MH⁺).

Se suspendió 1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidin-3-ol (247 mg, 0,551 mmol), en diclorometano (10 ml) y se trató con 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,661 mmol), y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (183 mg, 0,604 mmol) a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 30% en hexanos) para dar
 60 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de [1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)-3-hidroxi]azetidin-3-il]metilo (101 mg, 0,141 mmol, rendimiento del 26%): MS (EI) para C₃₀H₃₆FIN₂O₅S₂: 715 (MH⁺).

Se disolvió 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de [1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)-3-hidroxi]azetidin-3-il]metilo (101 mg, 0,141 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se trató con hidruro sódico (dispersión al 60% en peso en aceite; 17 mg, 0,425 mmol) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron tetrahi-
 65 drofurano (2 ml) y *terc*-butilamina (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y las fracciones

limpias se combinaron, se neutralizaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y el disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo acuoso restante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 3-[(1,1-dimetiletilamino)metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-ol (8 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 11%): ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): 9,64 (a, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 2,68 (a, 2H) 1,04 (s, 9H); MS (EI) para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FIN}_3\text{O}_2\text{S}$: 504 (MH^+).

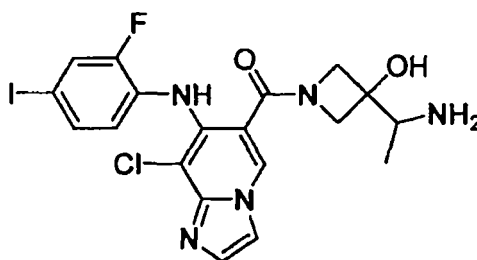
Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 29(a). 3-[(dimetilamino)metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-ol: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,91 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,17-3,13 (m, 3H), 2,90 (s, 2H), 1,87-1,83 (m, 3H); MS(EI) para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FIN}_3\text{O}_2\text{S}$: 476 (MH^+).

Ejemplo 29(b). 1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-amina: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,90 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,47 (s a, 2H), 4,22-4,16 (m, 2H); MS(EI) para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FIN}_3\text{OS}$: 418 (MH^+).

Ejemplo 30

3-(1-aminoetil)-1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)azetidina-3-ol



A una suspensión de hidruro sódico (72 mg, 1,75 mmol, 60% en peso) en tetrahidrofurano (1 ml) enfriado a 0°C se añadió nitroetano (125 μl , 1,75 mmol). La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos, después se volvió a enfriar a 0°C . A la suspensión se añadió gota a gota una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (300 mg, 1,75 mmol, en 2 ml de tetrahidrofurano), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 3. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo ácido cítrico acuoso al 20%, y después se repartió con acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo y la porción orgánica combinada se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite incoloro que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, el producto aislado se concentró al vacío para producir 250 mg, 1,02 mmol (58%) de 3-hidroxi-3-(1-nitroetil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 6,46 (s, 1H), 5,01 (c, 1H), 4,24-3,97 (m, 2H), 3,77-3,60 (m, 2H), 1,41 (d, 3H), 1,39 (s, 9H).

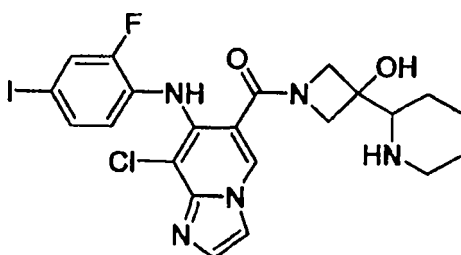
Se disolvió 3-hidroxi-3-(1-nitroetil)azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en metanol (5 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano. La solución se calentó brevemente a reflujo y después se concentró al vacío para producir 178 mg, 0,98 mmol (96%) de clorhidrato de 3-(1-nitroetil)azetidina-3-ol en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): 9,30 (s a, 1H), 8,96 (s a, 1H), 5,12 (c, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

Se agitó una solución de ácido 8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (150 mg, 0,35 mmol) (preparado usando procedimientos similares a los descritos en los documentos US 2006030610 y US 2005054701), *N,N*-diisopropiletilamina (300 μl , 1,74 mmol), PyBOP (180 mg, 0,35 mmol) y clorhidrato de 3-(1-nitroetil)azetidina-3-ol (76 mg, 0,42 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción después se repartió entre cloruro de litio acuoso al 5%, y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con ácido cítrico acuoso al 20% y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo marrón que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con metanol al 5% en diclorometano, el producto aislado se concentró al vacío para producir 195 mg, 0,35 mmol (100%) de 1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidina-3-ol en forma de una espuma amarilla. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,28 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,79 (c, 1H), 4,45-3,96 (4H), 1,56 (d, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFIN}_6\text{O}_4$: 560 (MH^+).

A una solución de 1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidin-3-ol (195 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano/agua (5 ml, 4:1) se añadió polvo de hierro (193 mg, 3,5 mmol) y formiato amónico (438 mg, 7,0 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. El celite se lavó tres veces con etanol en ebullición (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo. El precipitado que se formó se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se repartió con agua. La porción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo amarillo que se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. El producto aislado se concentró al vacío para producir 35 mg, 0,05 mmol (15%) de sal acetato de 3-(1-aminoetil)-1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}carbonil)azetidin-3-ol en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,79 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,54-6,48 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 2,83 (c, 1H), 0,92-0,88 (m, 3H); MS (EI) para C₁₉H₁₈ClFIN₅O₂: 530 (MH⁺).

Ejemplo 31

*1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol*



A una solución de 2-(3-hidroxi-1-{{(fenilmetil)oxi}carbonil}azetidin-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (595 mg, 1,52 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 5, en metanol (5 ml) se añadió paladio catalítico sobre carbono (5% en peso). La mezcla heterogénea se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 15 horas a presión ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para producir 385 mg, 1,50 mmol (98%) de 2-(3-hidroxiacetidin-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de una película incolora sin purificación adicional.

Se agitó una solución de ácido 8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridina-6-carboxílico (78 mg, 0,18 mmol) (preparado usando procedimientos similares a los descritos en los documentos US 2006030610 y US 2005054701), 2-(3-hidroxiacetidin-3-il)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (46,7 mg, 0,18 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (66 mg, 0,55 mmol), y finalmente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (42 mg, 0,21 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de litio acuoso al 5% y acetato de etilo y la porción acuosa se extrajo dos veces usando acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo marrón que se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con acetato de etilo, el producto aislado se concentró al vacío para producir 101 mg, 0,15 mmol (83%) de 2-[1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido blanco. El sólido se disolvió inmediatamente en metanol (5 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano. La solución se calentó brevemente a reflujo y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. El producto aislado se concentró al vacío para producir 36 mg, 0,06 mmol (40%) de acetato de 1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,78 (s, 1H), 8,19 (s, 0,5H), 8,15 (s, 0,5H), 8,00 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,32-1,14 (m, 2H), 1,07-0,94 (m, 1H); MS (EI) para C₂₂H₂₂ClFIN₅O₂: 570 (MH⁺).

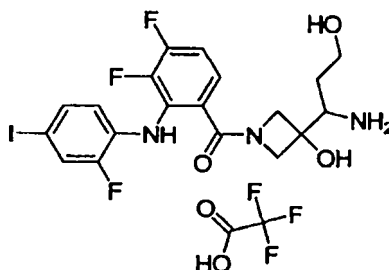
Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 31(a). *Sal acetato de 1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,35 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,66-1,36 (m, 3H), 1,26-1,08 (m, 2H), 1,01-0,80 (m, 1H); MS (EI) para C₂₃H₂₄F₂IN₅O₂: 568 (MH⁺).

Ejemplo 31(a). *Sal acetato de 1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol*: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 0,5H), 8,21 (s, 0,5H), 8,04 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 1,66-1,42 (m, 3H), 1,26-1,17 (m, 2H), 1,04-0,94 (m, 1H); MS (EI) para C₂₂H₂₂BrCl₂N₅O₂: 540 (MH⁺).

Ejemplo 32

Sal trifluoroacetato de 3-(1-amino-3-hidroxipropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol



Se agitaron *tert*-butóxido de potasio (1,393 g, 12,4 mmol) y bromuro de [2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-trifenilfosfonio (5,51 g, 12,4 mmol) en éter (30 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-oxoazetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (1,025 g, 5,0 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 3, y la mezcla se agitó a 35°C durante 6 h y después a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se filtró a través de celite y el sólido se lavó con éter. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, éter al 20% en hexanos) dio 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etilideno]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (220 mg, 0,761 mmol, rendimiento del 15%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,39-7,28 (m, 5H), 5,43-5,35 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,89 (t, 1H), 4,56 (br d, 4H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,91-3,83 (m, 2H), 2,27 (br t, 2H).

Se disolvieron 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etilideno]azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (220 mg, 0,761 mmol), y 4-metilmorfolina N-óxido (287 mg, 2,45 mmol) en acetona/agua (4:1; 10 ml) y se añadió tetróxido de osmio (4% en peso en agua; 0,05 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después se inactivó con bisulfito sódico saturado (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) dio 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (244 mg, 0,755 mmol, rendimiento del 99%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,38-7,28 (m, 5H), 5,11-5,07 (m, 3H), 4,14-4,01 (m, 4H), 3,96-3,86 (m, 5H), 3,47 (d, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 2H).

El 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de fenilmetilo (235 mg, 0,728 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con paladio al 5% en peso sobre carbono (50 mg) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]azetidín-3-ol (0,729 mmol): MS (EI) para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 190 (MH^+).

Se disolvieron ácido 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzoico (287 mg, 0,730 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el documento US 7.019.033, 4-(dimetilamino)piridina (178 mg, 1,46 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (168 mg, 0,88 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió 3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]azetidín-3-ol (0,729 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5%. La porción orgánica se lavó con ácido cítrico al 20%, bicarbonato sódico saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo al 90% en hexanos a acetato de etilo al 100%) dio 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]azetidín-3-ol (148 mg, 0,262 mmol, rendimiento del 36%): MS (EI) para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_5$: 565 (MH^+).

Se disolvió 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-1-hidroxietil]azetidín-3-ol (148 mg, 0,262 mmol), en diclorometano (10 ml) y se trató con 4-(dimetilamino)piridina (38 mg, 0,31 mmol), trietilamina (0,036 ml, 0,262 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (303 mg, 1,0 mmol) a 35°C durante 15 h. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (100 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a 35°C durante 3,5 h. La mezcla se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 40-50% en hexanos y después acetato de etilo al 100%) para dar 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]-2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo (30 mg, 0,0361 mmol, rendimiento del 14%): MS (EI) para $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_7\text{S}$: 831 (MH^+).

Se disolvió 2,4,6-tris(1-metiletil)bencenosulfonato de 1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il]-2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo (50 mg, 0,060 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en peso en aceite; 7 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos. La mezcla se inactivó con solución de bicarbonato sódico saturado y se repartió con acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 50% en hexanos) dio 6-{[2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-il]carbonil}-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina (31 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 94%): MS (EI) para $C_{21}H_{18}F_3IN_2O_4$: 547 (MH^+).

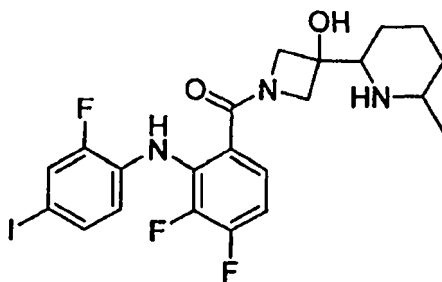
Se disolvió 6-{[2-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1-oxa-5-azaespiro[2.3]hex-5-il]carbonil}-2,3-difluoro-*N*-(2-fluoro-4-yodofenil)anilina (31 mg, 0,057 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml) y se añadió azida sódica (20 mg, 0,308 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de litio al 5%. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 50% en hexanos) dio 3-[1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol (25 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 74%): MS (EI) para $C_{21}H_{19}F_3IN_5O_4$: 590 (MH^+).

Se disolvió 3-[1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol (24 mg, 0,041 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y se trató con ácido clorhídrico acuoso al 5% (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 3-azido-3-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]propanal (21 mg, 0,0385 mmol) que se suspendió en etanol (2 ml) y se trató con borohidruro sódico (5 mg, 0,132 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con ácido acético (4 gotas) y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre una solución saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 70-80% en hexanos) dio 3-(1-azido-3-hidroxipropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol (14 mg, 0,0255 mmol, rendimiento del 62% a partir de 3-[1-azido-2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8,33 (s a, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,32 (d a, 1H), 7,13 (t a, 1H), 6,83 (c a, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 4,32-3,94 (m, 4H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 2H), 2,56 (a, 1H), 1,94 (a, 2H), 1,26 (a, 1H); MS (EI) para $C_{19}H_{17}F_3IN_5O_3$: 548 (MH^+).

Se disolvió 3-(1-azido-3-hidroxipropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol (14 mg, 0,0255 mmol) en tetrahidrofurano y agua (1:1, 0,5 ml) y se añadió trifetilfosfina (~3 mmol/g; 20 mg, 0,06 mmol) en soporte polimérico. La mezcla se agitó a 55°C durante 1 h. Se añadió trifetilfosfina (10 mg, 0,038 mmol) y la mezcla se agitó a 55°C durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa para producir sal trifluoroacetato de 3-(1-amino-3-hidroxipropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol (1,7 mg, 0,003 mmol, rendimiento del 10%): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,47 (dd, 1H), 7,36 (d a, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,05 (c a, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 1,87-1,70 (m, 2H); MS (EI) para $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_3$: 522 (MH^+).

Ejemplo 33

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(6-metilpiperidin-2-il)azetidin-3-ol



A una solución de *N,N*-diisopropilamina (1,6 ml, 11,2 mmol) enfriada a -78°C en THF (15 ml) se añadió gota a gota una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexano (4,5 ml, 11,2 mmol) durante 5 minutos y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos adicionales. Después se añadió gota a gota 6-metil-1-(fenilmetil)piperidina-2-carbonitrilo (2,4 g, 11,2 mmol) (preparado usando procedimientos similares a los de Bonin *et al. Tet. Lett.* **1982**, 23(33), 3369-72) en THF (10 ml) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. A continuación se añadió gota a gota una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,3 g, 7,5 mmol), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 3, en THF (10 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, después se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite amarillo. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida (acetato de

etilo al 30% en hexanos) produjo 3-[2-ciano-6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite amarillo pálido (0,2 g, rendimiento del 7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,17-7,40 (m, 5H), 4,42 (d, 1H), 4,04-4,18 (m, 1H), 3,83-4,00 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,22-1,26 (m, 1H), 1,13-1,18 (m, 2H); MS (EI) para C₂₂H₃₁N₃O₃: 386 (MH⁺).

A una solución agitada de 3-[2-ciano-6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]-3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (180 mg, 0,47 mmol) en etanol (1 ml) se añadió ácido acético (53,5 μ l, 0,94 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (58,7 mg, 0,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de celite y el sólido se lavó con etanol adicional. El filtrado se concentró al vacío y se recogió en acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con solución de hidróxido sódico 2 M. La capa de hidróxido sódico se separó y se lavó con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el 3-hidroxi-3-[6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en bruto en forma de un aceite amarillo (60 mg, rendimiento del 36%). El producto en bruto se usó adicionalmente sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,22-7,35 (m, 5H), 4,08 (d, 1H), 3,85-3,96 (m, 3H), 3,57 (d, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 2,91-3,06 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (d, 3H), 1,05 (d, 2H); MS (EI) para C₂₁H₃₂N₂O₃: 361 (MH⁺).

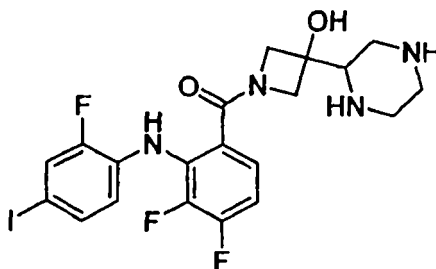
A una solución de 3-hidroxi-3-[6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]azetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (60 mg, 0,16 mmol) en metanol (0,5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente 3 veces en metanol y éter dietílico. Al secarse la sal clorhidrato de 3-[6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]azetidina-3-ol se obtuvo en forma de un residuo marrón oscuro (40 mg, rendimiento del 81%), que se usó adicionalmente sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,58-7,63 (m, 2H), 7,47-7,49 (m, 3H), 4,78 (d, 1H), 4,44-4,62 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,08 (s, 1H); 1,60-2,00 (m, 8H), 1,48 (d, 3H); MS (EI) para C₁₆H₂₅ClN₂O: 261 (MH⁺).

A una solución de clorhidrato de 3-[6-metil-1-(fenilmetil)piperidin-2-il]azetidina-3-ol (40 mg, 0,13 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se añadió ácido acético (0,5 ml) y Pd/C (50 mg) y la mezcla se hidrogenó a 241,25 kPa (35 psi) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se concentró al vacío para dar la sal clorhidrato de 3-[6-metilpiperidin-2-il]azetidina-3-ol en bruto (20 mg, 54%). El producto en bruto se usó adicionalmente sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 4,20-4,40 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,60-3,90 (m, 2H), 1,50-2,00 (m, 6H), 1,45 (d, 3H), 1,26-1,30 (m, 1H); MS (EI) para C₉H₂₀Cl₂N₂O: 171 (MH⁺).

A una solución a 0°C de clorhidrato de 3-[6-metilpiperidin-2-il]azetidina-3-ol (20 mg, 0,08 mmol) en DMF (1 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (42 μ l, 0,26 mmol) seguido de fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzofilo (32 mg, 0,08 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones se recogieron y se liofilizaron para dar sal acetato de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(6-metilpiperidin-2-il)azetidina-3-ol (7 mg, rendimiento del 16%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,44-7,50 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 1H), 6,60-6,63 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 2H), 3,95-4,09 (m, 2H), 3,80-3,95 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,34-3,36 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,62-1,84 (m, 6H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,33 (d, 3H); MS (EI) para C₂₂H₂₃F₃IN₃O₂: 546 (MH⁺).

Ejemplo 34

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperazina-2-ilazetidina-3-ol



A una solución de 1,4-bis(fenilmetil)piperazina-2,5-diona disponible en el mercado (2,0 g, 6,8 mmol) en THF seco (50 ml) a -78°C se añadió diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 3,4 ml, 6,8 mmol). La suspensión marrón rojiza resultante se agitó durante 23 min. a -78°C, y después se añadió una solución de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (770 mg, 4,5 mmol) en THF (10 ml) durante 30 min. mediante una bomba de jeringa. La mezcla se convirtió en una solución amarillo brillante que se dejó calentar a temperatura ambiente

durante 3 horas. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 60%:hexanos al 40%) para proporcionar 3-[3,6-dioxo-1,4-bis(fenilmetil)piperazin-2-il]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de una espuma incolora (1,04 g, 2,23 mmol, rendimiento del 50%). ¹H RMN. (400 MHz, CDCl₃): 7,39-7,29 (m, 7H), 7,23-7,19 (m, 3H), 5,34 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,64 (br s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Se trató una solución de 3-[3,6-dioxo-1,4-bis(fenilmetil)piperazin-2-il]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,04 g, 2,2 mmol) en metanol (10 ml) con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 5,5 ml, 22 mmol) a 60°C durante 25 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 N al residuo y se separaron las fases. La fase orgánica se desechó. La fase acuosa se basificó con hidróxido sódico 5 M y la solución resultante se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano al 85%:metanol al 14%:hidróxido de amonio acuoso al 1%) para proporcionar 3-(3-hidroxiacetidin-3-il)-1,4-bis(fenilmetil)piperazina-2,5-diona en forma de una película incolora (493 mg, 1,35 mmol, rendimiento del 61%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,39-7,28 (m, 6H), 7,25-7,20 (m, 4H), 5,39 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,27 (m, 2H); MS (EI) para C₂₁H₂₃N₃O₃: 366 (MH⁺).

Se trató una solución de 3-(3-hidroxiacetidin-3-il)-1,4-bis(fenilmetil)piperazina-2,5-diona (493 mg, 1,35 mmol) en etilenglicol dimetiléter (12 ml) con borohidruro sódico (511 mg, 13,5 mmol) seguido de la adición lenta de trifluoruro de boro-eterato de dietilo. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a 0°C, se añadió metanol (17 ml) seguido de la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado (7 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 70 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a una mezcla acuosa de aproximadamente 10 ml en volumen. Esta mezcla se enfrió a 0°C y después se basificó a pH 10 con hidróxido sódico 5 M (aproximadamente 17 ml). Después se añadió diclorometano (10 ml) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (442 mg, 2,03 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos al 70%:acetato de etilo al 30%) para proporcionar 3-[1,4-bis(fenilmetil)piperazin-2-il]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de una espuma blanca (408 mg, 0,93 mmol, rendimiento del 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,35-7,24 (m, 10H), 4,12 (s a, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,78-3,65 (m, 4H), 3,53 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,80 (s a, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,57-2,37 (m, 4H), 1,41 (s, 9H); MS (EI) para C₂₆H₃₅N₃O₃: 438 (MH⁺).

A una solución de 3-[1,4-bis(fenilmetil)piperazin-2-il]-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (408 mg, 0,93 mmol) en metanol (15 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (húmedo), y la suspensión resultante se sometió a una atmósfera de hidrógeno durante 21 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de celite, y la torta de filtro se aclaró con metanol. El filtrado combinado se concentró para proporcionar 3-hidroxi-3-piperazin-2-ilacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un jarabe marrón (227 mg, 0,88 mmol, rendimiento del 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,94-3,76 (m, 5H), 3,12 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H); MS (EI) para C₁₂H₂₃N₃O₃: 258 (MH⁺).

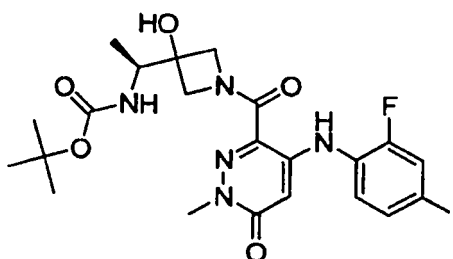
A una solución de 3-hidroxi-3-piperazin-2-ilacetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (227 mg, 0,88 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (436 µl, 2,64 mmol) en THF (5 ml) se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (195 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano al 95%:metanol al 5%) para proporcionar 3-hidroxi-3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de una espuma blanca (308 mg, 0,70 mmol, rendimiento del 79%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,98 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,94 (dt, 1H), 2,78 (dt, 1H), 2,68 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H).

A una solución de 3-hidroxi-3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (308 mg, 0,70 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl en dioxano (4 N, 1,75 ml, 7,0 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. La solución se concentró para proporcionar 3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidin-3-ol en forma de un sólido blanco pegajoso. Este material se disolvió en diclorometano (7 ml). A la solución se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,16 ml, 7,0 mmol) seguido de fluoruro de 3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]benzofilo (277 mg, 0,7 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 1, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano al 95%:metanol al 5%) para proporcionar 1-{3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil-3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-2-il}acetidin-3-ol en forma de una espuma amarilla pálida (453 mg, 0,63 mmol, rendimiento del 90%). ¹H RMN. (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,29-3,97 (m a, 4H), 3,79-3,62 (m, 3H), 3,26-2,99 (m a, 3H), 2,92-2,62 (m a, 3H); MS (EI) para C₂₆H₂₃F₃IN₃O₆S: 718 (MH⁺).

A una solución de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]piperazin-2-il}azetidín-3-ol (139,4 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se añadió carbonato potásico (79 mg, 0,57 mmol) y tiofenol (21 μ l, 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante 45 min. a temperatura ambiente, después se inactivó con agua. La mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperazin-2-ilazetidín-3-ol en forma de un sólido blanco (26,8 mg, 0,05 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7,45 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 4,51 (dd a, 1H), 4,31 (dd a, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,73-3,56 (m, 3H), 3,46 (m a, 1H), 3,26 (m, 1H); MS (EI) para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}_2$: 533 (MH^+).

Ejemplo 36

{(1S)-1-[1-({4-[(2-Fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



A una suspensión de ácido 4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml), preparado usando procedimientos similares a los descritos en la Referencia 4, a temperatura ambiente se añadió 1-hidroxibenzotriazol (36,3 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (52 mg, 0,27 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadieron [(1S)-1-(3-hidroxiacetidin-3-il)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (30 mg, 0,13 mmol), preparado usando procedimientos similares a los del Ejemplo 28, y trietilamina (0,04 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro sódico saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de cloruro de litio al 5%, bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) para producir {(1S)-1-[1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite amarillo (55 mg, rendimiento del 73%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 10,24-10,23 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,10-6,09 (m, 1H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,60-4,39 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,70 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,24-1,20 (m, 3H); MS (EI) para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FIN}_5\text{O}_5$: 588 (MH^+).

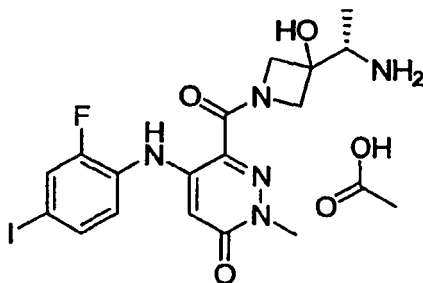
Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y sustituyendo, según sea necesario, con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 36(a). *{(1S)-1-[1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo*: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,95 (s, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,11-1,06 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrClFIN}_5\text{O}_4$: 598 (MH^+) con un patrón de isótopos de cloro, bromo.

Ejemplo 36(b). *(2S)-2-[1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-benzimidazol-6-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo*: MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrClFIN}_5\text{O}_4$: 638 (MH^+) con un patrón de isótopos de cloro, bromo.

Ejemplo 37

Sal acetato de 6-({3-[(1*S*)-1-aminoetil]-3-hidroxiacetidin-1-il}carbonil)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona



Se recogió {(1*S*)-1-[1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (55 mg, 0,09 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 36, en metanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico (4*N* en dioxano, 1 ml, 4 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa seguido de liofilización de las fracciones puras para producir acetato de 6-({3-[(1*S*)-1-aminoetil]-3-hidroxiacetidin-1-il}carbonil)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona en forma de un sólido amarillo (40 mg, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,17 (d, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,13-6,12 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 2H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,73 (d, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,22-2,80 (a, 3H), 1,21-1,19 (m, 3H); MS (EI) para C₁₇H₁₉FIN₅O₃: 488 (MH⁺).

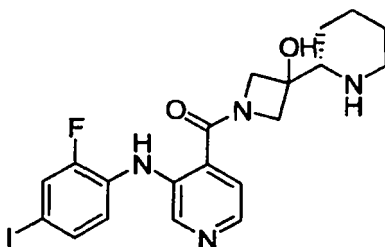
Usando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

Ejemplo 37(a). Clorhidrato de 3-[(1*S*)-1-aminoetil]-1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il}carbonil)azetidin-3-ol. MS (EI) para C₂₀H₂₀BrClFN₅O₂: 498 (MH⁺) con un patrón de isótopos de cloro, bromo.

Ejemplo 37(b). Clorhidrato de 1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2*S*)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 9,42 (s, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,00 (t, 1H), 1,86-1,30 (m, 6H). MS (EI) para C₂₃H₂₄BrClFN₅O₂. HCl: 538 (MH⁺) con un patrón de isótopos de cloro, bromo.

Ejemplo 38

1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2*S*)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol



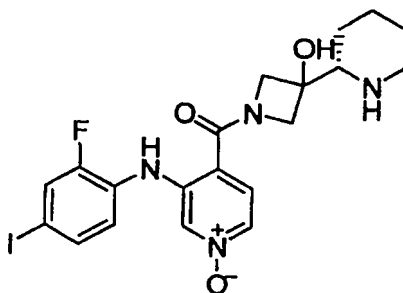
Se suspendió ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridina-4-carboxílico (200 mg, 0,559 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el documento WO 2006/045514, en DMF (7 ml) y se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (151 mg, 1,12 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (214 mg, 1,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió trietilamina (0,078 ml, 0,559 mmol). Después de 20 minutos adicionales, se añadieron (2*S*)-2-(3-hidroxiacetidin-3-il)piperidina-1-carboxila-

to de 1,1-dimetiletilo (143 mg, 0,559 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 22(a) y 22(b), y trietilamina (0,16 ml, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La porción orgánica se lavó con cloruro de litio al 5% y dos veces con bicarbonato sódico saturado, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 60-80% en hexanos) para dar (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (368 mg, 0,587 mmol, rendimiento del 74%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,73 (m a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 4,38-4,21 (m, 2H), 4,16-4,01 (m, 2H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,44-3,30 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,71-1,50 (m, 6H), 1,44 (s, 9H); MS (EI) para C₂₅H₃₀FIN₄O₄: 597 (MH⁺).

Se disolvió (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (24 mg, 0,040 mmol) en metanol (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (0,25 ml, 1 mmol) a reflujo durante 20 minutos. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa seguido de liofilización de las fracciones puras para producir acetato de 1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol (14 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 63%): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 8,62 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,70 (d, 1H), 2,95 (d a, 1H), 2,52-2,42 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,57 (t a, 1H), 1,47 (d a, 1H), 1,35-1,13 (m, 2H), 1,10-0,96 (m, 1H); MS (EI) para C₂₀H₂₂FIN₄O₂: 497 (MH⁺).

Ejemplo 39

1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol

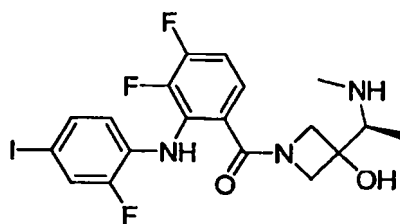


Se disolvió (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (80 mg, 0,134 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 38, en diclorometano (3 ml) y se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (73% puro; 32 mg, 0,135 mmol) a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (73% puro; 32 mg, 0,135 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, etanol al 0-10% en acetato de etilo) para dar (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (57 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 69%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,38 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,19 (d a, 1H), 7,09 (t, 1H), 5,78 (a, 1H), 4,44-3,98 (m, 3H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,07-2,88 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 6H), 1,45 (s, 9H); MS (EI) para C₂₅H₃₀FIN₄O₅: 613 (MH⁺).

Se disolvió (2S)-2-[1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-hidroxiacetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (57 mg, 0,093 mmol) en metanol (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico 4 N en dioxano (0,25 ml, 1 mmol) a 50°C durante 2,25 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa seguido de liofilización de las fracciones puras para producir acetato de 1-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol (35 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 66%): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): 7,83 (s, 1H), 7,72 (dt, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,14-3,95 (m, 2H), 3,72 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,58-2,43 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,49 (d a, 1H), 1,38-1,16 (m, 2H), 1,16-1,01 (m, 1H); MS (EI) para C₂₀H₂₂FIN₄O₃: 513 (MH⁺).

Ejemplo 40

1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol



A 3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol (87,4 mg, 0,18 mmol), preparado usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 28, se añadió formaldehído (acuoso al 37%, 14 mg, 0,18 mmol) en metanol (2 ml) y borohidruro sódico (7 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a ta, después de lo cual se añadió borohidruro sódico (16 mg, 0,42 mmol). Después de agitar 1,25 h adicionales, se añadió más formaldehído (acuoso al 37%, 1 gota), y la mezcla se agitó 3 días a ta. Después se añadió una pequeña carga de espátula adicional (~50 mg) de borohidruro sódico, y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después de inactivar con HCl 1 N, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa. El material limpio se convirtió en su sal clorhidrato para proporcionar 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol en forma de un sólido amarillo (21,7 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 22%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (c, 1H), 6,62 (dt, 1H), 4,36 (dd, 1H), 4,21-3,91 (m, 3H), 3,44 (c, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,29 (m a, 3H); MS (EI) para C₁₉H₁₉F₃IN₃O₂: 506 (MH⁺).

Ejemplo biológico 1

Ensayo bioquímico

Para una medición bioquímica de la actividad inhibidora de MEK1, se exploraron los compuestos de la invención en un ensayo de triple acoplamiento cRaf-MEK-ERK2 usando tecnología ALPHASCREEN (marca registrada de Perkin Elmer) (Perkin Elmer). El compuesto de la invención, 0,5 μl de la solución madre en DMSO al 100%, se diluye en un tampón de ensayo compuesto por Tris 20 mM (pH = 7,5), cloruro de magnesio 10 mM, CHAPS al 0,03% y DTT 1 mM. Posteriormente, se añaden 10 μl de mezcla de sustrato compuesta por MEK1 inactiva (3 nM), ATP (50 μM), ERK2 inactiva (4 nM), péptido MBP biotinilado (b-FFKNIVTPRTPPPSQGK, 1 μM) y antifosfo péptido MBP (0,5 nM). La mezcla después se agita suavemente durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de cRaf activa (5 μl a 0,5 nM) para iniciar la reacción. La mezcla después se agita durante 100 minutos a temperatura ambiente, después se inactiva por la adición de 10 μl de una mezcla de 5 μg/ml de perlas donantes de estreptavidina y 5 μg/ml de perlas aceptoras de proteína A en tampón de detección (Hepes 75 mM pH = 7,5, cloruro sódico 300 mM, EDTA 120 mM, BSA al 0,3% y Tween al 0,03%), seguido de incubación durante una noche y detección de señales en un lector de placa ALPHAquest® (marca registrada de Perkin Elmer) (Perkin Elmer).

Los compuestos de la invención son inhibidores de MEK. El grado al que estos compuestos son inhibidores de MEK pueden determinarlo los especialistas en la técnica. En particular, los compuestos pueden ensayarse en el ensayo descrito en el Ejemplo biológico 1. Cuando se ensayan en ese ensayo, ciertos compuestos de la invención mostraron capacidad de unirse a MEK. En una realización de la invención, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 4 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 3 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una actividad de unión a MEK de aproximadamente 2 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una actividad de unión a MEK de aproximadamente 1,6 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una actividad de unión a MEK de aproximadamente 1 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,7 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,3 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,2 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,1 μM o menos. En otra realización, el inhibidor de MEK se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a MEK de aproximadamente 0,05 μM o menos.

Ejemplo biológico 2

Ensayo ELISA de fosforilación de ERK endógena

- 5 Se sembraron células MDA-MB-231T (ATCC), Calu-6 (ATCC), HCT 116 (ATCC), A2058 (ATCC), y A375 (ATCC) a 20000, 30000, 30000, 20000, y 30000 células/pocillo, respectivamente, en placas de microtitulación negras de 96 pocillos (Costar 3904), en DMEM (Cellgro) que contenía FBS al 10% (inactivado por calor, Cellgro), NEAA al 1% (Cellgro), y Pen/Estrep al 1% (Cellgro). Se sembraron células SK-MEL-28 (ATCC) a 20000 células/pocillo en MEM (ATCC) que contenía FBS al 10% (inactivado por calor, Cellgro), y Pen/Estrep al 1% (Cellgro). Las células
10 después se incubaron a 37°C, CO₂ al 5% durante 24 h. La privación de suero se realizó reemplazando el medio con sin suero DMEM o MEM durante 24 h adicionales. Se añadieron diluciones seriadas de los compuestos de ensayo en medio fresco sin suero en una concentración final de DMSO al 0,3% (vehículo) a las células y se incubaron durante 1 h. Los pocillos de control negativo estaban en medio sin suero + DMSO al 0,3% solamente. Después del tratamiento, se retiró el medio y se fijaron las células con formaldehído al 4%, seguido de inactivación de las peroxidasas endógenas
15 con H₂O₂ al 0,6%. Después se bloquearon las placas (FBS al 10%, Cellgro) y se incubaron con anticuerpo monoclonal de ratón anti-fosfo-p44/42 MAPK, E10 (1:2000, Cell Signaling), seguido de anticuerpo secundario (conjugado con HRP, de cabra anti-IgG de ratón, 1:3000 de Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc). El lavado de las placas se realizó con PBS-T (Triton X-100) entre todas las etapas de incubación. Después se añadió una solución de sustrato basada en luminol y se leyeron las placas usando la máquina Victor Wallac. Los valores de IC₅₀ se determinaron en
20 base a la fosforilación total de ERK con tratamiento con compuesto frente a fosforilación total de ERK con tratamiento con DMSO al 0,3% solo.

Ejemplo biológico 3

- 25 *Ensayo de proliferación celular con BrdU*

- Se sembraron células MDA-MB-231T (ATCC), Calu-6 (ATCC), HCT 116 (ATCC), A2058 (ATCC), A375 (ATCC), y Colo-205 (ATCC) a densidades de 2500, 3500, 3500, 2500, 3500, y 15000 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos (N° Cat 3904, Costar), en DMEM (Cellgro) que contenía FBS al 10% (inactivado por calor, Cellgro), Pen/Estrep al 1% (Cellgro), y NEAA al 1% (Cellgro). Se sembraron células SKMEL-28 (ATCC) y WM-266-4 (ATCC) a densidades de 2000 y 6000 células/pocillo en MEM (ATCC) que contenía FBS al 10% (inactivado por calor, Cellgro), y Pen/Estrep al 1% (Cellgro). Las células se incubaron durante una noche a 37°C, CO₂ al 5% durante 18 h. El siguiente día, las células se trataron con una dilución seriada de compuesto en el medio (que contenía
35 una concentración final de DMSO al 0,3%). Se usaron pocillos triplicados para cada concentración de compuesto. Los pocillos de control recibieron medio de DMSO al 0,3%. Los cultivos se incubaron a 37°C, CO₂ al 5% durante 48 h adicionales. Las células se ensayaron para la proliferación de acuerdo con el “kit de ELISA de proliferación celular con bromo desoxiuridina (BrdU) (quimioluminiscencia)” de Roche. Las células se trataron con la solución de marcaje de BrdU y después se fijaron con solución FixDenat. Se añadió conjugado anti-BrdU-POD (PerOxiDasa) a las células,
40 después de lo cual las placas se lavaron 3x con 1X PBS. Se añadió solución de sustrato, y se leyeron las placas para la luminescencia usando la máquina Victor Wallac. Los valores de IC₅₀ se calcularon en base a la proliferación celular con tratamiento con compuesto en comparación con el control de vehículo.

Ejemplo biológico 4

Modelos de ratón in vivo

- Se adquirieron ratones desnudos atímicos hembra (NCr) de 5-8 semanas de edad y que pesaban aproximadamente
50 20 g de Taconic (Germantown, NY). Antes del inicio de un estudio, se permitió que los animales se aclimataran durante un mínimo de 48 h. Durante estos estudios, se proporcionó alimento y agua *ad libitum* a los animales y se les alojó en una estancia acondicionada a 21,11-23,89°C (70-75°F) y al 60% de humedad relativa. Se mantuvo un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad con temporizadores automáticos.

- 55 Se cultivaron células de carcinoma colorrectal humano Colo-205 *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomycin y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera humidificada, de CO₂ al 5%. En el día 0, las células se recogieron por tratamiento con tripsina, y se implantaron 3x10⁶ células (pase n° 3, viabilidad del 92%) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo de forma intradérmica en el costado trasero de ratones desnudos atímicos hembra de 5-8 semanas de edad.

- 60 Se cultivaron células de melanoma humano A375 *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomycin y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera humidificada, de CO₂ al 5%. En el día 0, las células se recogieron por tratamiento con tripsina, y se implantaron 5x10⁶ células (pase n° 8, viabilidad >99%) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo de forma intradérmica en el
65 costado trasero de ratones desnudos atímicos hembra de 5-8 semanas de edad.

Se cultivaron células de melanoma humano A2058 *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomycin y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera humidificada,

de CO₂ al 5%. En el día 0, las células se recogieron por tratamiento con tripsina, y se implantaron 3x10⁶ células (pase nº 5, viabilidad del 80%) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo de forma intradérmica en el costado trasero de ratones desnudos atímicos hembra de 5-8 semanas de edad.

Se cultivaron células de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-231 *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera humidificada, de CO₂ al 5%. En el día 0, las células se recogieron por tratamiento con tripsina, y se implantaron 1x10⁶ células (pase nº 6, viabilidad >99%) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo de forma subcutánea en la almohadilla grasa de la mama de ratones desnudos atímicos hembra de 5-8 semanas de edad.

Se cultivaron células de carcinoma anaplásico de pulmón humano Calu-6 *in vitro* en DMEM (Mediatech) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37°C en una atmósfera humidificada, de CO₂ al 5%. En el día 0, las células se recogieron por tratamiento con tripsina, y se implantaron 5x10⁶ células (pase nº 8, viabilidad del 96%) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada en hielo de forma intradérmica en el costado trasero de ratones desnudos atímicos hembra de 5-8 semanas de edad.

Para tumores subcutáneos o intradérmicos, se determinó el peso medio del tumor de cada animal en los grupos respectivos de control y tratamiento dos veces a la semana durante el estudio. El peso del tumor (TW) se determinó midiendo los diámetros perpendiculares con un calibre, usando la siguiente fórmula: peso del tumor (mg) = [volumen del tumor = longitud (mm) x anchura² (mm²)]/2,

El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se determina con la siguiente fórmula:

$$\left(1 - \left(\frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - Y_0)}\right)\right) * 100$$

donde X₀ = TW promedio de todos los tumores del día de grupo; X_f = TW del grupo tratado en el día f; Y_f = TW del grupo de control con vehículo en el día f.

Si los tumores remiten por debajo de sus tamaños de partida, entonces el porcentaje de regresión tumoral se determina con la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{(X_0 - X_f)}{X_0}\right) * 100$$

El TGI se calcula individualmente para cada tumor para obtener un valor medio ± SEM para cada grupo experimental. La significancia estadística se determina usando la prueba de t de Student de doble cola (significancia definida como P<0,05).

Composición farmacéutica. Ejemplos

A continuación hay formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I.

Formulación de comprimidos

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se prensaron en comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de esta invención	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

ES 2 365 070 T3

Formulación de cápsula

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de esta invención	200
lactosa, liofilizada	148
estearato de magnesio	2

Formulación de suspensión

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Ingrediente	Cantidad
compuesto de esta invención	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil parabeno	0,15 g
propil parabeno	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromatizante	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Formulación inyectable

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable.

Ingrediente	Cantidad
compuesto de esta invención	1,2 g
solución tamponante de acetato sódico	0,4 M 2,0 ml
HCl (1 N) o NaOH (1 M)	c.s. hasta un pH adecuado
agua (destilada, estéril)	c.s. hasta 20 ml

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60-70 grados C con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua a 60 grados C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y después se añade agua c.s. hasta 100 g.

Formulación de supositorio

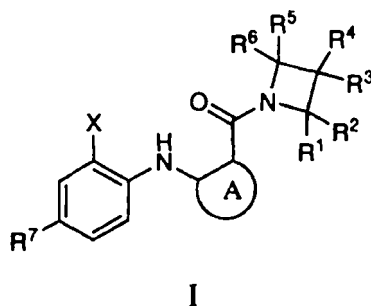
Se prepara un supositorio de un peso total de 2,5 g mezclando el compuesto de la invención con Witepsol.RTM. H-15 (triglicéridos de ácido graso vegetal saturado; Riches-Nelson, Inc., Nuevo York), y tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
compuesto de esta invención	500
Witepsol®H-15	equilibrio

La anterior invención se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo, para propósitos de claridad y comprensión. La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones manteniéndose al mismo tiempo dentro del espíritu y alcance de la invención. Será obvio para los especialistas en la técnica que pueden ponerse en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan por la presente por referencia en su totalidad para todos los propósitos al mismo grado que si cada patente, solicitud de patente o publicación individual estuviera indicada individualmente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, donde A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ son como se definen en el Grupo A, Grupo B, Grupo C, o Grupo D:

Grupo A:

A es arileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados entre R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ donde R¹⁰, R¹², R¹⁴ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'};

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, halo, nitro, -NR⁸R⁸, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o uno de R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos, R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos, y R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH);

m es 0, 1 ó 2;

R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo;

R⁸, R^{8'} y R^{8''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquiloxi opcionalmente sustituido, arilalquiloxycarbonilo opcionalmente sustituido, nitro, ciano, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -S(O)_nR³¹ (donde n es 0, 1 ó 2 y R³¹ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), -NR³⁴SO₂R^{34a} (donde R³⁴ es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -SO₂NR³⁵R^{35a} (donde R³⁵ es hidrógeno o alquilo y R^{35a} es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR³²C(O)R^{32a} (donde R³² es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alquenilo, alcoxilo, o cicloalquilo), -NR³⁰R³⁰ (donde R³⁰ y R³⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y -C(O)NR³³R^{33a} (donde R³³ es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo); y

R⁹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo; donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, y dialquilamino;

R^{25} y R^{25b} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido; y

R^{25a} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo;

Grupo B:

A es heteroarileno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados entre R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{16} y R^{19} donde R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxi, alcoxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcocixarbonilo, alqueniloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, o alquilcarbonilamino; donde R^{19} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo; y donde cada alquilo y alquenilo, solo o como parte de otro grupo dentro de R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{16} , y R^{19} , está independientemente sustituido opcionalmente con halo, hidroxi, o alcoxi;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halo, nitro, $-NR^8R^{8*}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8*}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^{8*}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^{8*}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)NR^8R^{8*}$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^{8*}$; o uno de R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos, R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos, y R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$;

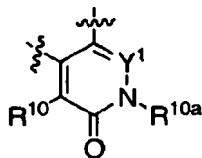
m es 1 ó 2;

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo; y

R^8 , R^{8*} y R^{8**} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxi, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, $-S(O)_nR^{31}$ (donde n es 0, 1 ó 2 y R^{31} es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$ (donde R^{36} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y R^{36a} es alquilo, alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$ (donde R^{37} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo y R^{37a} es alquilo, alquenilo, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-NHC(O)R^{32}$ (donde R^{32} es alquilo, alquenilo, alcoxi, o cicloalquilo) y $-NR^{30}R^{30*}$ (donde R^{30} y R^{30*} son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y $-C(O)NHR^{33}$ (donde R^{33} es alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo);

Grupo C:

A es



donde

R^{10} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalcoxi, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8*}$ y $-NR^8C(O)R^{8*}$;

R^{10a} es hidrógeno, alquilo, o alquenilo;

$$Y^1 \text{ es } =CH-O=N-;$$

5 X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halo, nitro, $-NR^8R^8$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)R^8$, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)NR^8R^8$, $-NR^8C(O)OR^8$ y $-NR^8C(O)R^8$; o uno de R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos, R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos, y R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $C(O)$ o $C(=NOH)$;

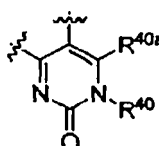
m es 1 ó 2;

20 R⁷ es hidrógeno, halo o alquilo; y

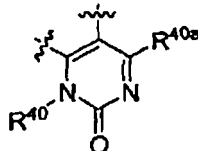
R^8 , $R^{8'}$ y $R^{8''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcóxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, $-S(O)_nR^{31}$ (donde n es 0, 1 ó 2 y R^{31} es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$ (donde R^{36} es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{36a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$ (donde R^{37} es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{37a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-NHC(O)R^{32}$ (donde R^{32} es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo) y $-NR^{30}R^{30'}$ (donde R^{30} y $R^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y $-C(O)NHR^{33}$ (donde R^{33} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo); o

40 Grupo D:

A es



(b) o



(c)

⁶⁰ R⁴⁰ y R^{40a} son independientemente hidrógeno o alquilo;

X es alquilo, halo, haloalquilo, o haloalcoxi;

65 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, halo, nitro, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^8$, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, donde el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con

uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$ y $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$; o uno de R^1 y R^2 junto con el carbono al que están unidos, R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos, y R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{NOH})$;

m es 1 ó 2;

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo; y

R^8 , $\text{R}^{8'}$ y $\text{R}^{8''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alcóxialquilo, haloalquilo, carboxi, carboxi éster, nitro, ciano, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{31}$ (donde n es 0, 1 ó 2 y R^{31} es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-\text{NR}^{36}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36a}$ (donde R^{36} es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{36a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{37}\text{R}^{37a}$ (donde R^{37} es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R^{37a} es alquilo, alqueno, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, arilalquiloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{32}$ (donde R^{32} es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo) y $-\text{NR}^{30}\text{R}^{30'}$ (donde R^{30} y $\text{R}^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), y $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{33}$ (donde R^{33} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo).

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A, Grupo B, y Grupo C donde

Grupo A

A es fenileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} donde R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son independientemente hidrógeno o halo;

X es halo;

R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, o amino;

R^4 es hidrógeno, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{NO}_2))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{N}(\text{R}^{25a})(\text{CN}))$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(=\text{NH})(\text{R}^{25})$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{C}(\text{NR}^{25a}\text{R}^{25b})=\text{CH}(\text{NO}_2)$, alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre $-\text{OR}^8$, halo, nitro, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$, y arilo; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre $-\text{OR}^8$ y $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$; donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$; y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$; o

R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman $\text{C}(\text{O})$ o $\text{C}(=\text{NOH})$;

m es 0;

R^7 es halo;

R^8 y $\text{R}^{8'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, y cicloalquilo;

donde el R^8 y $\text{R}^{8'}$ alquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{30'}$ (donde R^{30} y $\text{R}^{30'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo, o hidroxialquilo), heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{33}\text{R}^{33a}$ (donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo), ariloxi opcionalmente sustituido, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{31}$ (donde n es 0 y R^{31} es alquilo), carboxi, alcóxicarbonilo, y $-\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{R}^{32a}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, o cicloalquilo); o donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco halo;

donde el R^8 y $R^{8'}$ heteroarilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre amino y alquilo;

donde el R^8 y $R^{8'}$ heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alcocarbonilo, arilalquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, e hidroxialquilo;

donde el R^8 y $R^{8'}$ arilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi, halo, $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ (donde R^{32} es hidrógeno o alquilo y R^{32a} es alquilo, alqueno, alcoxi, o cicloalquilo), y $-NR^{34}SO_2R^{34a}$ (donde R^{34} es hidrógeno o alquilo y R^{34a} es alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo); y

donde el R^8 y $R^{8'}$ cicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, carboxi, $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ (donde R^{33} es hidrógeno o alquilo y R^{33a} es alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo), y cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^9 es alquilo o arilo;

Grupo B

A es tien-3,4-diilo, benzo[d]isoxazol-5,6-diilo, 1H-indazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alqueno), benzo[d]oxazol-5,6-diilo, 1H-benzo[d]imidazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alqueno), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R^{19} donde R^{19} es alquilo o alqueno), imidazo[1,2-a]piridin-6,7-diilo, cinolin-6,7-diilo, quinolin-6,7-diilo, piridin-3,4-diilo, 1-oxido-piridin-3,4-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6,7-diilo, o 2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-6,7-diilo; donde A está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre R^{10} , R^{12} , R^{14} , R^{16} y R^{19} donde R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son independientemente hidrógeno, alquilo, halo, o amino; y R^{19} es hidrógeno o alquilo;

X es halo;

R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o hidroxilo;

R^4 es $-NR^8R^{8'}$, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo;

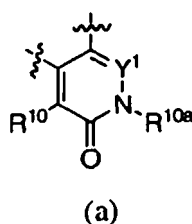
R^7 es halo;

R^8 es hidrógeno o alquilo; y

$R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo;

Grupo C

A es



R^{10} es hidrógeno o halo;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo;

Y^1 es $=CH-$ o $=N-$;

X es halo;

R¹, R², R⁵ y R⁶ son hidrógeno;

5 R³ es hidrógeno o hidroxilo;

R⁴ es -NR⁸R^{8'}, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo;

10 R⁷ es halo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo; y

15 R^{8'} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alquilo; o

un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. El compuesto de la reivindicación 1 donde R³ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; y R⁴ es como se define en la reivindicación 1; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 4. El compuesto de la reivindicación 1 donde R³ y R⁴ son independientemente halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R⁷ es halo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es halo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno; y R⁴ es -NR⁸R^{8'} (donde R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo y R^{8'} es hidroxilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alqueno, o alquino; donde el alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o R³ y R⁴ junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o

ES 2 365 070 T3

C(=NOH); o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, o alcoxi; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^4 es

hidrógeno, $-NR^8R^{8'}$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alqueno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres $-OR^8$, halo, nitro, $-S(O)_mR^9$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, arilo; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos $-NR^8R^{8'}$; donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo y $-C(O)OR^{8'}$; y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} donde R^{10} , R^{12} , R^{14} y R^{16} son independientemente hidrógeno o halo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno; R^3 es hidrógeno; y R^4 es hidrógeno, $-NR^8R^{8'}$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, alquilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre $-OR^8$ y $-NR^8R^{8'}$; y donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno; R^3 es alcoxi; y R^4 es alquilo o heterocicloalquilo donde el alquilo está sustituido con $-NR^8R^{8'}$; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno; R^3 es halo; y R^4 es alquilo o heterocicloalquilo donde el alquilo está sustituido con $-NR^8R^{8'}$; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno y R^3 y R^4 junto con el carbono al que están unidos forman C(O) o C(=NOH); o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno; R^3 es hidroxilo; y R^4 es hidrógeno, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, alquilo, alqueno, heterocicloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre $-OR^8$, halo, nitro, $-S(O)_mR^9$, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, y arilo; donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre $-NR^8R^{8'}$ y $-C(O)NR^{33}R^{33a}$; donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo y $-C(O)OR^{8'}$; y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno; R^7 es yodo o bromo; X es fluoro o cloro; y R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; y R^{10} , R^{12} , R^{14} , y R^{16} son independientemente hidrógeno o fluoro; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 17 donde R^{10} es 3-fluoro y R^{12} , R^{14} , y R^{16} son hidrógeno o halo; R^{10} es 3-fluoro, R^{12} es 4-fluoro, y R^{14} y R^{16} son hidrógeno; R^{10} es 4-fluoro, R^{12} es 5-fluoro, y R^{14} y R^{16} son hidrógeno; R^{10} es 4-fluoro, R^{12} es 6-fluoro, y R^{14} y R^{16} son hidrógeno; o R^{12} es 4-fluoro y R^{10} , R^{14} , y R^{16} son hidrógeno; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo A donde A es fenileno y R³ es hidroxilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 19 donde R⁴ es -C(O)NR⁸R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo; donde el alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'}; o donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete halo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 20 donde R⁴ es alquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'}; donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo o -C(O)OR⁸; y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1 donde

R¹ es halo, nitro, -NR⁸R^{8'}, -OR⁸, -NHS(O)₂R⁸, -CN, -S(O)_mR⁸, -S(O)₂NR⁸R^{8'}, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'}, -NR⁸C(O)R^{8'}, -CH₂N(R²⁵)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(NR^{25a}R^{25b}), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(NO₂)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(N(R^{25a})(CN)), -CH₂NR²⁵C(=NH)(R²⁵), o -CH₂NR²⁵C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO₂), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo; donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR⁸, -NR⁸R^{8'}, -NR⁸S(O)₂R⁹, -CN, -S(O)_mR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁸R^{8'}, -NR⁸C(O)NR^{8'}R^{8''}, -NR⁸C(O)OR^{8'} y -NR⁸C(O)R^{8'};

R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

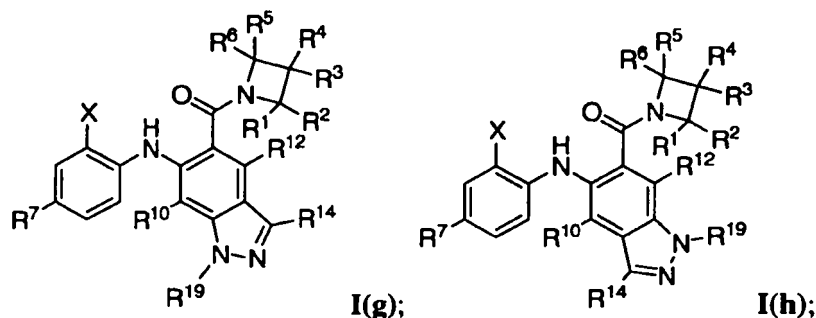
23. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo B donde A es tien-3,4-diilo, benzo[d]isoxazol-5,6-diilo, 1H-indazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹ donde R¹⁹ es alquilo o alqueno), benzo[d]oxazol-5,6-diilo, 1H-benzo[d]imidazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹ donde R¹⁹ es alquilo o alqueno), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5,6-diilo (opcionalmente sustituido en la posición N1 con R¹⁹ donde R¹⁹ es alquilo o alqueno), imidazo[1,2-α]piridin-6,7-diilo, cinolin-6,7-diilo, quinolin-6,7-diilo, piridin-3,4-diilo, 1-oxido-piridin-3,4-diilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6,7-diilo, o 2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-6,7-diilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1 donde A es tien-3,4-diilo; R¹⁰ y R¹² son hidrógeno; X y R⁷ son halo; y R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; o un estereoisómero del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 24 donde R³ es hidrógeno o hidroxilo; y R⁴ es -NR⁸R^{8'}, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'}; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

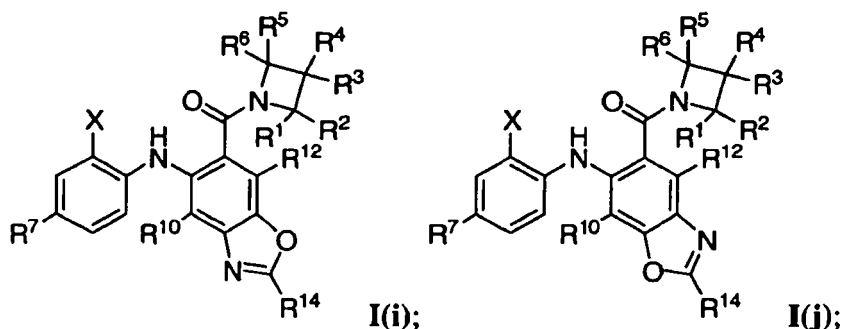
26. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo B donde A es benzo[d]isoxazol-5,6-diilo; R¹⁰, R¹², y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R³ es hidroxilo; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 23 de acuerdo con la Fórmula I(g) o I(h):



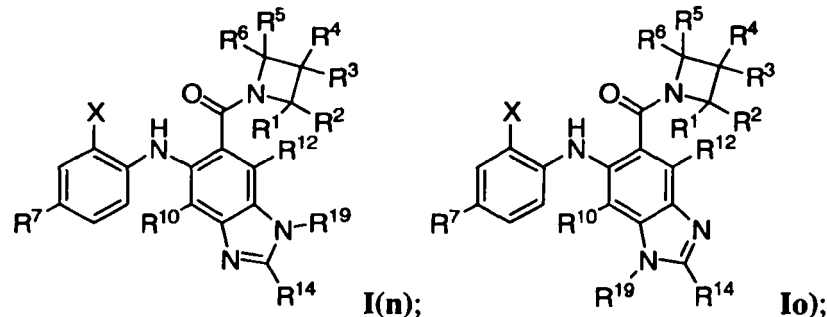
donde R^{10} , R^{12} , y R^{14} son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; R^{19} es alquilo o alquenilo; R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de la reivindicación 23 de acuerdo con la Fórmula I(i) o I(j):



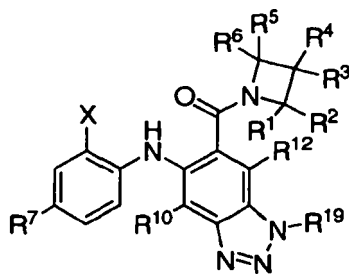
donde R^{10} , R^{12} , y R^{14} son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de 23 de acuerdo con la Fórmula I(n) o I(o):



donde R^7 es halo o alquilo; X es halo; R^{19} es alquilo; R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; R^{10} , R^{12} , y R^{14} son independientemente hidrógeno o halo; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^{8'}$ y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

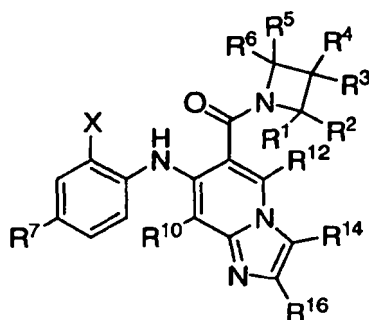
30. El compuesto de 23 de acuerdo con la Fórmula I(p):



I(p)

donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; R¹⁹ es hidrógeno o alquilo; R³ es hidroxil; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

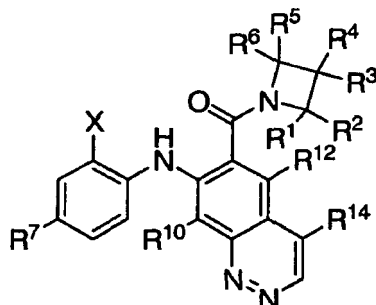
31. El compuesto de 23 de acuerdo con la Fórmula I(q):



I(q)

donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R¹⁰, R¹², R¹⁴, y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o halo; R³ es hidroxil; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

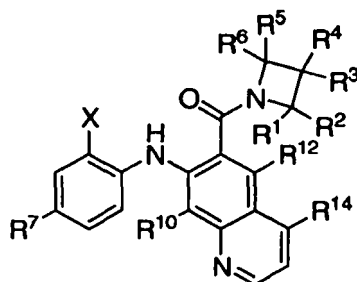
32. El compuesto de 23 de acuerdo con la Fórmula I(r):



I(r)

donde R¹, R², R⁵, y R⁶ son hidrógeno; X y R⁷ son halo; R¹⁰ y R¹² son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; R¹⁴ es hidrógeno, halo, alquilo, o amino; R³ es hidroxil; y R⁴ es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -NR⁸R^{8'} y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

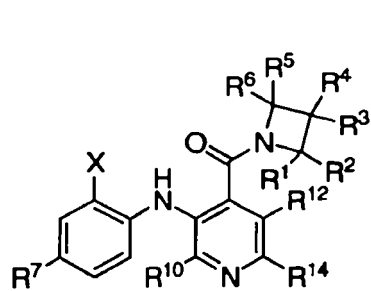
33. El compuesto de 23 de acuerdo con la Fórmula I(s):



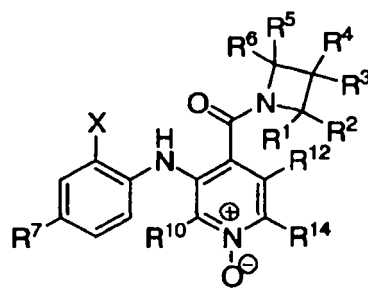
I(s)

R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^{10} y R^{12} son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; R^{14} es hidrógeno, halo, alquilo, o amino; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^9$ y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

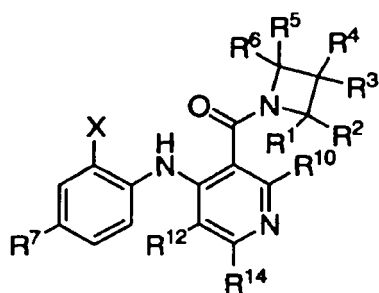
34. El compuesto de 23 de acuerdo con la Fórmula I(u), I(v), I(w), o I(x):



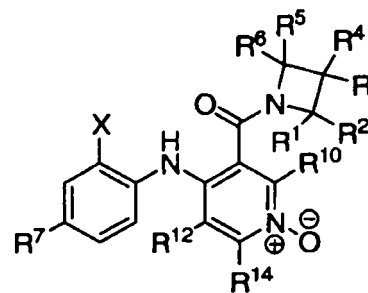
I(u);



I(v);



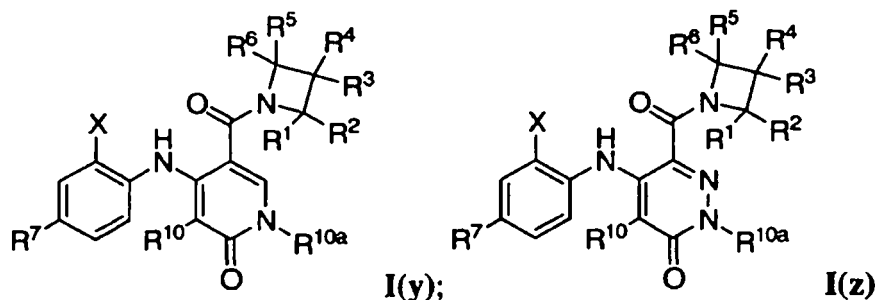
I(w);



I(x);

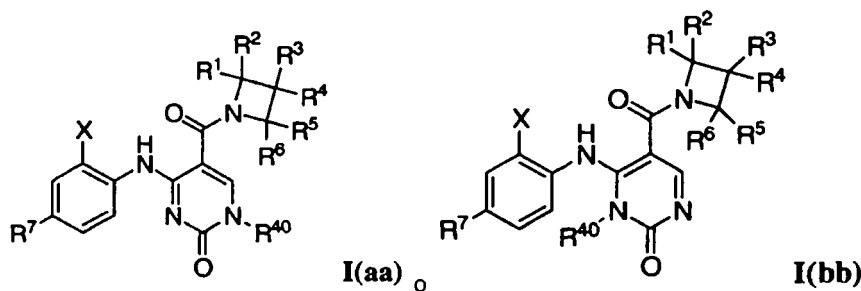
donde R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^{10} , R^{12} , y R^{14} son independientemente hidrógeno, halo, o alquilo; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^9$ y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo C y de acuerdo con la Fórmula I(y) o I(z):



donde R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^{10} es hidrógeno, halo, o alquilo; R^{10a} es alquilo; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^9$, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el Grupo D y de acuerdo con la Fórmula I(aa) o I(bb):



donde R^1 , R^2 , R^5 , y R^6 son hidrógeno; X y R^7 son halo; R^3 es hidroxilo; y R^4 es heterocicloalquilo, alquilo, o heteroarilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-NR^8R^9$, y donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 365 070 T3

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre compuesto por:

5	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ona
	6-(azetidin-1-ilcarbonil)-2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
10	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(hidroximetil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-prop-2-en-1-ilazetidin-3-ol
15	3-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]propano-1,2-diol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-etilazetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-metilazetidin-3-ol
20	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-etenilazetidin-3-ol
	oxima de 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ona
	[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]metanol
25	1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]etano-1,2-diol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-amina
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -hidroxiazetidina-3-carboxamida
30	[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)azetidin-3-ol
	3-[(dietilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-ol
35	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(dimetilamino)metil]azetidin-3-ol
	<i>N</i> -butil-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-carboxamida
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida
40	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]-2-metilpropanamida
	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-il]formamida

ES 2 365 070 T3

	<i>N</i> -[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-il]-3,4-dihidroxi- <i>butanamida</i>
	[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-il]carbamato de metilo
5	<i>N</i> -butil-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-amina
	1-((4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-tienil)carbonil)azetidina-3-amina
	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2 <i>S</i>)-piperidina-2-il)azetidina-3-ol
10	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-((2 <i>R</i>)-piperidina-2-il)azetidina-3-ol
	(<i>R</i>)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-pirrolidina-2-ilazetidina-3-ol
	(<i>S</i>)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-pirrolidina-2-ilazetidina-3-ol
15	3-(aminometil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidina-3-ol
	3-((1 <i>S</i>)-1-aminoetil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidina-3-ol
	3-((1 <i>R</i>)-1-aminoetil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol
20	(<i>R</i>)-(3-(1-aminopropil)-3-hidroxi)azetidina-1-il)(3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)metanona
	(<i>S</i>)-(3-(1-aminopropil)-3-hidroxi)azetidina-1-il)(3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)metanona
25	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)- <i>N</i> -etilazetidina-3-carboxamida
	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)- <i>N</i> -(2-hidroxi)etilazetidina-3-carboxamida
	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)- <i>N</i> -(2-piperidina-1-il)etilazetidina-3-carboxamida
30	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)- <i>N</i> -fenilazetidina-3-carboxamida
	<i>N</i> -2-(dietilamino)etil-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-carboxamida
	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-(morfolina-4-il)etilazetidina-3-ol
35	1-([1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-hidroxi)azetidina-3-il]metil)piperidina-4-ol
	3-([bis(2-hidroxi)etil]amino)etil-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol
40	<i>N</i> -[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-il]-2-(4-metil)piperazina-1-il)acetamida
	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-[(4-metil)piperazina-1-il]etilazetidina-3-ol
	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil]azetidina-3-ol
45	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-[[etil(1-metilpirrolidina-3-il)amino]etil]azetidina-3-ol
	3-(1,4'-bipiperidina-1'-il)etil-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil) azetidina-3-ol
50	<i>N</i> -[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> , <i>N</i> -bis(2-hidroxi)etilglicinamida
	3-((4-[2-(dietilamino)etil]piperazina-1-il)etil)-1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-ol
55	1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)-3-[[2-hidroxi)etil] (etil)amino]etilazetidina-3-ol
	<i>N</i> -[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-il]-2-piperidina-1-il)acetamida
60	<i>N</i> -[1-((3,4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)fenil)carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> 3-(2-hidroxi)etil)- <i>N</i> 3-metil-

	beta-alaninamida
5	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-bis(2-hidroxietil)-beta-alaninamida
	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> 2, <i>N</i> 2-dietilglicinamida
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -metilazetidina-3-amina
10	1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilpirrolidina-3-amina
	2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]amino]etanol
	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]propano-1,3-diamina
15	3-[(dimetilamino)metil]-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-piridin-2-iletil)azetidina-3-amina
	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]- <i>N</i> 2-metilglicinamida
20	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -etilazetidina-3-amina
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(2-metilpropil)azetidina-3-amina
	<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-amina
25	<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-amina
	<i>N</i> -(ciclopentilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-amina
	3-(azetidina-1-ilmetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-ol
30	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -[(2,3-dihidroxipropil)oxi]azetidina-3-carboxamida
	2-[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-2-il]metil]amino]etanol
35	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-2-il]metil]etano-1,2-diamina
	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-il]glicinamida
	6-({3-[(dimetilamino)metil]azetidina-1-il}carbonil)-2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
40	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[1-(metiletil)amino]metil] azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(3,4-dihidroxibutil)azetidina-3-carboxamida
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(2,3-dihidroxipropil)azetidina-3-carboxamida
45	1-({2,4-difluoro-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-amina
	1-({4,5-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-amina
50	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidina-3-carboxamida
	6-[[3-(aminometil)-3-(metiloxi)azetidina-1-il]carbonil]-2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidina-3-il]metil]acetamida
55	2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)-6-[[3-[[1-(metiletil)amino]metil]azetidina-1-il]carbonil]anilina
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(etilamino)metil]azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{2-[(1-metiletil)amino]etil} azetidina-3-ol

ES 2 365 070 T3

	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(2-idroxi-1,1-dimetiletil)azetidina-3-ol
5	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{1,1-dimetil-2-[(1-metiletil)amino]etil}azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-metiletil)amino]metil} azetidina-3-amina
	3-[(ciclopropilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-ol
10	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino] metil}azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-ilmetil)azetidina-3-ol
15	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1,1-dimetiletil)amino]metil} azetidina-3-ol
	3-[(ciclopentilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi- <i>N</i> -prop-2-en-1-ilazetidina-3-carboxamida
20	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)- <i>N</i> -(2,3-dihidropropil)-3-idroxi-azetidina-3-carboxamida
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ilmetil)azetidina-3-ol
25	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil}azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(propilamino)metil]azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilpropil)amino]metil}azetidina-3-ol
30	3-[(ciclopropilmetil)amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(fenilmetil)amino]metil} azetidina-3-ol
	3-[(ciclohexilmetil)amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-ol
35	3-[(butilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]amino]metil}azetidina-3-ol
40	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-idroxi-etil)amino]metil}azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(dimetilamino)etil)amino] metil}azetidina-3-ol
45	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-idroxi-1,1-dimetiletil)amino]metil}azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(4-metilfenil)etil)amino]metil}azetidina-3-ol
50	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(prop-2-en-1-ilamino)metil]azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)amino]metil}azetidina-3-ol
55	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-ilamino)metil]azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]metil}azetidina-3-ol
60	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)etil)amino]metil}azetidina-3-ol

ES 2 365 070 T3

	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{1S,2S}-2-hidroxiciclopentil} amino}metil)azetidin-3-ol
5	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{1,1-dimetilprop-2-in-1-il}amino}metil}azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{3-pirrolidin-1-ilpropil}amino}metil}azetidin-3-ol
10	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{1,2-dimetilpropil}amino} metil}azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{2-(1H-imidazol-4-il)etil}amino}metil}azetidin-3-ol
15	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{1-metil-2-(metiloxi)etil} amino}metil}azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{3-(etiloxi)propil}amino}metil}azetidin-3-ol
20	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{1-etilpropil}amino}metil} azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{3,3-dimetilbutil}amino}metil} azetidin-3-ol
25	4-{{{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi}azetidin-3-il}metil}amino)piperidina-1-carboxilato de etilo
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{3-metilbutil}amino}metil}azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{2-(etiloxi)etil}amino}metil}azetidin-3-ol
30	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{3-(dimetilamino)propil}amino}metil} azetidin-3-ol
	3-[(ciclobutilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
35	3-{{{3-(dietilamino)propil}amino}metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{3-(1H-imidazol-1-il)propil}amino} metil}azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{2-(metiltio)etil}amino}metil}azetidin-3-ol
40	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{1-(fenilmetil)piperidin-4-il}amino}metil}azetidin-3-ol
	3-{{{2,2-bis(metiloxi)etil}amino}metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
45	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{1,1,3,3-tetrametilbutil}amino}metil}azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{1,1-dimetilpropil}amino}metil}azetidin-3-ol
50	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)metil]azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{2-[(fenilmetil)oxi]ciclopentil}amino}metil}azetidin-3-ol
55	3-{{{3-amino-2-hidroxi}propil}amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-{{{2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil}amino}metil} azetidin-3-ol

ES 2 365 070 T3

	3-[(ciclooctilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
5	3-[(1-ciclohexiletil)amino]metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	3-[(cicloheptilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-piridin-3-iletil)amino}metil)azetidin-3-ol
10	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(3-(metiltio)propil)amino}metil)azetidin-3-ol
	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> ² -{[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-idroxi]azetidin-3-il}metil]-2-metilalaninamida
15	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil}amino}metil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(3-idroxi)propil}amino}metil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-piridin-4-iletil)amino}metil)azetidin-3-ol
20	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(1-(fenilmetil)pirrolidin-3-il)amino}metil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-(2-tienil)etil)amino}metil)azetidin-3-ol
25	3-({(2-[bis(1-metiletil)amino]etil)amino}metil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-(feniloxi)etil)amino}metil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(fenilamino)metil)azetidin-3-ol
30	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-idroxi)propil}amino}metil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(1-(1-metiletil)oxi)etil}amino}metil)azetidin-3-ol
35	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(1-etilpiperidin-3-il)amino}metil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-(metiloxi)etil)amino}metil)azetidin-3-ol
40	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-nitropropil)azetidin-3-ol
	3-(1-aminoetil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(1-metilpiperidin-4-il)metil}amino}metil)azetidin-3-ol
45	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(4-(dimetilamino)butil)amino}metil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-furan-2-iletil)amino}metil)azetidin-3-ol
50	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-1-[(1,1-dimetiletil)amino]etil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-etilbutil)amino}metil)azetidin-3-ol
	1-([1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxi]azetidin-3-il)metil]pirrolidin-3-ol
55	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2 <i>S</i>)-2-[(metiloxi)metil]pirrolidin-1-il}metil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(2-idroxi)fenil}amino}metil)azetidin-3-ol
60	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({(4-idroxi)fenil}amino}metil)azetidin-3-ol

	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(3-hidroxifenil)amino]metil}azetidín-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(feniloxi)metil]azetidín-3-ol
5	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(1r,3r,5R,7R)-tríciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-ilamino]metil}azetidín-3-ol
	3-[[{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil}amino]propano-1,2-diol
10	<i>N</i> -[[{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil}-L-alanina
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(fenilitio)metil]azetidín-3-ol
	<i>N</i> -[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil]-D-alanina
15	<i>N</i> -[[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil]alaninato de metilo
	3-[[{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil}amino]oxi]propano-1,2-diol
20	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]amino]metil]azetidín-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(1-metilbutil)amino]metil}azetidín-3-ol
25	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(1-metilpropil)amino]metil}azetidín-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(2-metilbutil)amino]metil}azetidín-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pentilamino)metil]azetidín-3-ol
30	3-[(1 <i>S</i>)-1-aminoetil]-1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- α]piridin-6-il}carbonil)azetidín-3-ol
	1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- α]piridin-6-il}carbonil)-3-[(1 <i>S</i>)-1-(metilamino)etil]azetidín-3-ol
35	3-[(ciclohexilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(etilamino)etil]azetidín-3-ol
	3-[(azepan-3-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidín-3-ol
40	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(2-(dimetilamino)-1-metiletil)amino}metil]azetidín-3-ol
	<i>N</i> -ciclopropil-1-[[{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil}amino]ciclopentanocarboxamida
45	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(2-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)amino}metil]azetidín-3-ol
	<i>N</i> ² -[[{1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidín-3-il]metil}-N-etil-2-metilalaninamida
50	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-metilhidrazino)metil]azetidín-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(hidroxiamino)metil]azetidín-3-ol
55	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(metiloxi)amino]metil]azetidín-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[[{(etiloxi)amino]metil]azetidín-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(etilamino)propil]azetidín-3-ol

ES 2 365 070 T3

	3-[(azetidin-3-ilamino)metil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidin-3-ol
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(1,3-tiazol-2-ilamino)metil]azetidin-3-ol
5	3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-[(8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo [1,2- α]piridin-6-il)carbonil]azetidin-3-ol
	3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-[(7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2- α]piridin-6-il)carbonil]azetidin-3-ol
10	[3-[(1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxiazetidin-3-il)metil]amino]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(pirrolidin-2-ilmetil)amino]metil]azetidin-3-ol
15	4-[(1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxiazetidin-3-il)metil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(2-hidroxifenil)metil]amino]metil]azetidin-3-ol
20	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(3-hidroxifenil)metil]amino]metil]azetidin-3-ol
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(4-hidroxifenil)metil]amino]metil]azetidin-3-ol
25	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(4-hidroxibutil)amino]metil]azetidin-3-ol
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(2-hidroxietil)oxi]metil]azetidin-3-ol
30	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxiciclohexil]amino]metil]azetidin-3-ol
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)amino]metil]azetidin-3-ol
35	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)metil]amino]metil]azetidin-3-ol
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil]amino]metil]azetidin-3-ol
40	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(2 <i>S</i>)-2-(metiloxi)ciclopentil]amino]metil]azetidin-3-ol
	3-[(1,1'-bi(ciclohexil)-2-ilamino)metil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidin-3-ol
45	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(3-(metiloxi)fenil)amino]metil]azetidin-3-ol
	ácido 1-[(1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxiazetidin-3-il)metil]amino]ciclopentanocarboxílico
50	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(4-fluorofenil)amino]metil]azetidin-3-ol
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(1,3,5-triazin-2-ilamino)metil]azetidin-3-ol
	1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-[(<i>trans</i> -4-hidroxiciclohexil)amino]metil]azetidin-3-ol
55	3-[(ciclopent-3-en-1-ilamino)metil]-1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]azetidin-3-ol
	<i>N</i> -[4-[(1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxiazetidin-3-il)metil]amino]fenil]acetamida
60	<i>N</i> -[3-[(1-[(3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil)carbonil]-3-hidroxiazetidin-3-

ES 2 365 070 T3

	il]metil]amino)fenil]acetamida
5	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilamino)metil]azetidina-3-ol
	3-[1-(dietilamino)propil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol
10	3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]amino)-5-(idroximetil)ciclopentano-1,2-diol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperidina-2-ilazetidina-3-ol
15	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3-fluorofenil)amino]metil]azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metilpiperidina-2-il)azetidina-3-ol
	1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]guanidina
20	1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]-3-nitroguanidina
	<i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]etil]acetamida
25	(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]etil]-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(piperidina-4-ilmetil]amino]metil]azetidina-3-ol
30	3-({[3-aminopropil]amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[2-(4-metilpiperazina-1-il)fenil]metil]amino]metil]azetidina-3-ol
	3-({[1,1-dimetiletil]amino]metil}-1-({4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3-tienil}carbonil)azetidina-3-ol
35	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-idroxiciclohexil)amino]metil]azetidina-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]metil]azetidina-3-ol
40	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]metil]azetidina-3-ol
	<i>N</i> -{3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]amino)fenil]metanosulfonamida
45	<i>N</i> -{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]metanosulfonamida
	3-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]amino)-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol
50	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-4-({[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-idroxiacetidina-3-il]metil]amino)ciclopentano-1,2-diol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-({[1-(idroximetil)ciclohexil]amino]metil]azetidina-3-ol
55	3-({[3-clorofenil]amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol
	3-({[4-clorofenil]amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidina-3-ol
60	3-[(5-amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}

	carbonil)azetidin-3-ol
5	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)amino]metil}azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-etilpirrolidin-2-il)azetidin-3-ol
10	(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]etil}-3,3,3-trifluoro-2-(metiloxi)-2-fenilpropanamida
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(4-(metiloxi)fenil)amino]metil}azetidin-3-ol
	3-(1-amino-2-metilpropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
15	3-[(4-aminofenil)amino]metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]metil}azetidin-3-ol
20	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(4-hidroxiciclohexil)amino]etil}azetidin-3-ol
	(2 <i>xi</i>)-2-desoxi-2-[(1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]metil)amino)-beta-D-arabino-hexopiranosido de metilo
25	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piridin-2-ilazetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1-(hidroximetil)ciclopentil]amino]metil}azetidin-3-ol
30	1-ciano-3-[(1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]metil]guanidina
	6-({3-[(etilamino)metil]-3-fluoroazetidin-1-il}carbonil)-2,3-difluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-4-yodofenil)anilina
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-nitroetil)azetidin-3-ol
35	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)amino]metil}azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2-fluoro-4-hidroxifenil)amino]metil}azetidin-3-ol
40	3-(1-aminoetil)-1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol
45	1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>alpha</i>]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>alpha</i>]piridin-6-il}carbonil)-3-[(1 <i>S</i>)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]etil]azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)azetidin-3-ol
50	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)azetidin-3-ol
	<i>N</i> -{[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxiazetidin-3-il]metil}bencenocarboximidamida
55	3-(((<i>E</i>)-1-amino-2-nitroetenil)amino)metil}-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1-nitroetil)azetidin-3-ol
	3-(1-amino-1-metiletil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
60	3-[(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilamino)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)azetidin-

	3-ol
5	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1 <i>H</i> -imidazol-2-ilamino)metil]azetidin-3-ol
	{1-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidin-3-il]etil}carbamato de metilo
	3-(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-ol
10	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[1-(dimetilamino)etil]azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(pirimidin-2-ilamino)metil]azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(piridin-2-ilamino)metil]azetidin-3-ol
15	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)azetidin-3-ol
	3-(1-aminobutil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-ol
	1-({2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-pirrolidin-2-il]azetidin-3-ol
20	1-({8-fluoro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-4-metilcinolin-6-il} carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	3-[amino(fenil)metil]-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil} carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)azetidin-3-ol
25	(2 <i>S</i>)-2-[1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-hidroxi-azetidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
	1-({2-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol
30	3-(1-amino-3-hidroxiopropil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil)azetidin-3-ol
	3-(1-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
35	3-(2-aminociclohexil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil}carbonil)azetidin-3-ol
	3-(2-aminociclopentil)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-azetidin-3-ol
40	1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol
	1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol
45	1-({2-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3,4-difluorofenil}carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol
	1-({7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoroimidazo[1,2- <i>α</i>]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
50	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(3-metil-1-nitrobutil)azetidin-3-ol
	3-(2-aminopirimidin-4-il)-1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil) azetidin-3-ol
	1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il} carbonil)-3-piperidin-2-ilazetidin-3-ol
55	1-({8-cloro-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	1-({7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-cloroimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-6-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
60	1-({4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(2 <i>S</i>)-piperidin-2-

	il]azetidin-3-ol
5	3-[(1S)-1-aminoetil]-1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)azetidin-3-ol
	1-({5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-6-il}carbonil)-3-[(1S)-1-(metilamino)etil]azetidin-3-ol
10	4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-3-fluoro-5-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)piridin-2(1H)-ona
	4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
15	4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S,2S)-2-idroxiciclohexil]azetidin-3-ol
20	4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(1S)-1-(metilamino)propil]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(1S,2S)-2-idroxiciclohexil]azetidin-3-ol
25	5-({3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]-3-idroxi]azetidin-1-il}carbonil)-4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metilpiridin-2(1H)-ona
	4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(metilamino)metil]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
30	5-({3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-idroxi]azetidin-1-il}carbonil)-4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-1-metilpiridin-2(1H)-ona
	4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
35	4-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-5-({3-idroxi-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
	1-({3-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
40	1-({4-fluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	1-({6-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-7-fluoro-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
45	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-(6-metilpiperidin-2-il)azetidin-3-ol
	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-piperazin-2-ilazetidin-3-ol
50	5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
	5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-({3-idroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
55	5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-6-({3-idroxi-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
	5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-4-fluoro-6-({3-idroxi-3-[(2R)-pirrolidin-2-il]azetidin-1-il}carbonil)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
60	6-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-idroxi]azetidin-1-il}carbonil)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
	6-({3-[(1S)-1-aminoetil]-3-idroxi]azetidin-1-il}carbonil)-5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

	5-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-6-[(3-((1S)-1-((3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil)amino)etil)-3-hidroxiacetidin-1-il]carbonil]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
5	5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-6-[(3-hidroxi-3-((1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]propil) azetidin-1-il)carbonil]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
	6-[(3-((1S)-1-aminopropil)-3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
10	6-[(3-(1H-bencimidazol-2-il)-3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
	5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6-[(3-hidroxi-3-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)azetidin-1-il)carbonil]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona
15	1-[(2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	1-[(3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	1-[(3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-oxidopiridin-4-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
20	1-[(2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-bromofenil)amino]piridin-4-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	3-[(1S)-1-aminopropil]-1-[(3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il)carbonil]azetidin-3-ol
	1-[(3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il)carbonil]-3-[(1S)-1-(metilamino)propil]azetidin-3-ol
25	(1R,2S)-4-[(1S)-1-[(2-fluoro-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]piridin-4-il)carbonil]-3-hidroxiacetidin-3-il]propil]amino)ciclopentano-1,2-diol
	1-[(7-[(4-bromo-2-clorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinolin-6-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
30	1-[(7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-8-fluoro-4-metilcinolin-6-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	3-[(1S)-1-aminoetil]-1-[(7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolin-6-il)carbonil]azetidin-3-ol
	1-[(7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolin-6-il)carbonil]-3-[(1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]etil]azetidin-3-ol
35	1-[(7-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]cinolin-6-il)carbonil]-3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]azetidin-3-ol
	3-[(1S)-1-aminoetil]-1-[(5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil]azetidin-3-ol
40	3-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]-1-[(5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil]azetidin-3-ol
	1-[(5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
45	1-[(5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
	1-[(5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil]-3-[(1S)-1-[(2-hidroxi-2-metilciclopentil)amino]etil]azetidin-3-ol
50	3-[(1S)-1-aminoetil]-1-[(4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil]azetidin-3-ol
	1-[(4-fluoro-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)carbonil]-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol
55	5-[(3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]pirimidin-2(1H)-ona
	6-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-[(3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il)carbonil]pirimidin-2(1H)-ona
	4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-5-[(3-hidroxi-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-1-il)carbonil]pirimidin-2(1H)-ona
60	5-[(3-[(1S)-1-aminoetil]-3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-4-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]pirimidin-2(1H)-ona

y un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo y opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo, opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

ES 2 365 070 T3

39. Un método *in vitro* para inhibir MEK en una célula, comprendiendo dicho método poner en contacto dicha célula con un compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo, opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5

40. Un compuesto o estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo, opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 para su uso en medicina.

10

41. El compuesto, o estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo, opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 40 donde el uso es el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

15

42. Un compuesto, o estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo, opcionalmente como una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 para su uso en el tratamiento del cáncer.

20

43. El compuesto, o estereoisómero individual o mezcla de estereoisómeros del mismo, de la reivindicación 42, donde el cáncer es melanoma, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer pulmonar macrocítico, cáncer pulmonar microcítico, cáncer papilar y anaplásico de la tiroides, cáncer endometrial, o cáncer de ovario.

25

30

35

40

45

50

55

60

65