(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 366 932**

(51) Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **07854844 .3**
(96) Fecha de presentación : **29.11.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2099796**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

(54) Título: **Compuestos de aza-indolilo y métodos de utilización.**

(30) Prioridad: **30.11.2006 US 868055 P**
11.05.2007 US 917620 P
18.06.2007 US 944743 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2011

(73) Titular/es: **GENENTECH, Inc.**
1 Dna Way
South San Francisco, California 94080-4990, US

(72) Inventor/es: **Goodacre, Simon Charles;**
Williams, Karen;
Price, Stephen;
Dyke, Hazel Joan;
Montana, John Gary;
Stanley, Mark S.;
Bao, Liang y
Lee, Wendy

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Compuestos de aza-indolilo y métodos de utilización

[**0001**] CAMPO DE LA INVENCIÓN

[**0002**] La presente invención se refiere a compuestos de azaindolilo con actividad anticancerosa y, más específicamente, a compuestos de azaindolilo que inhiben la actividad de MEK quinasa. La presente invención también se refiere a dichos compuestos para la utilización en el diagnóstico o el tratamiento *in vitro, in situ* e *in vivo* de células de mamífero, o condiciones patológicas asociadas.

[**0003**] ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[**0004**] En la búsqueda por entender cómo Ras transmite las señales de crecimiento celular, el mecanismo de la MAP (proteína activada por mitógeno) quinasa (MAPK) ha surgido como la ruta clave entre El Ras unido a la membrana y el núcleo. El mecanismo de la MAPK comprende una cascada de sucesos de fosforilación que implican tres quinasas claves, concretamente Raf, MEK (MAP quinasa quinasa) y ERK (MAP quinasa). El Ras unido a GTP activo da lugar a la activación y la fosforilación indirecta de Raf quinasa. A continuación, Raf fosforila MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., Métodos in Enzymology 2001, 332, 417-431). A continuación, la MEK activada fosforila sus únicos sustratos conocidos, las MAP quinasas, ERK 1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK tiene lugar en Y204 y T202 para ERK1 y Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., Métodos in Enzymology 2001, 332, 417-431). La ERK fosforilada dimeriza y, a continuación, se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93, 605-615). En el núcleo, la ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, que incluyen, pero sin limitación, el transporte nuclear, la transducción de señal, reparación de ADN, ensamblaje y translocación del nucleosoma, y procesamiento y traducción del ARNm (Ahn et al., Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de células con los factores de crecimiento conduce a la activación de ERK 1 y 2, lo cual da lugar a la proliferación y, en algunos casos, a la diferenciación (Lewis et al., Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139).

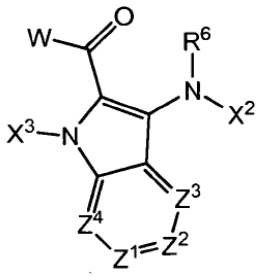
[**0005**] Ha habido fuertes evidencias de que las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de proteínas quinasas implicadas en el mecanismo de la MAP quinasa conducen a una proliferación celular incontrolada y, finalmente, en la formación de tumores, en enfermedades proliferativas. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan lugar a una activación continua de este mecanismo debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo de Rad unido a GTP activado, dando lugar de nuevo a la activación del mecanismo de la MAP quinasa. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se hallan en el 60% de cánceres de colon y en más del 90% de cánceres pancreáticos, así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones bRaf en más del 60% de los melanomas malignos (Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf da lugar a una cascada de MAP quinasa constitutivamente activa. Los estudios de muestras y líneas celulares de tumores primarios también han demostrado ser constitutivas o demostrado la sobrereacción del mecanismo de la MAP quinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et al., Oncogene 1999, 18, 813-822).

[**0006**] La MEK ha surgido como una diana terapéutica atractiva en le mecanismo en cascada de la MAP quinasa. La MEK, corriente debajo de Ras y Raf, es altamente específica para la fosforilación de MAP quinasa, de hecho, los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP quinasas, ERK1 y 2. Se ha observado que la inhibición de MEK presenta un potencial beneficio terapéutico en varios estudios. Por ejemplo, se ha observado que inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratones desnudos (Sebolt-Leopold et al., Nature-Medicina 1999, 5 (7), 810-816); Trachet et al., AACR Apr. 6-10, 2002, Poster #5426; Tecle, H. IBC 2.sup.nd International Conference of Protein Kinases, Sep. 9-10, 2002), bloquean la alodinia estática en animales (WO 01/05390 publicada el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., J Clin Invest 2001, 108 (6), 851-859).

[**0007**] También se han descrito varios inhibidores de MEK de molécula pequeña en, por ejemplo, WO02/06213, WO 03/077855 y WO03/077914. Aún existe la necesidad de nuevos inhibidores de MEK como agentes terapéuticos efectivos y seguros para el tratamiento de una variedad de estados patológicos proliferativos, tales como condiciones relacionadas con a hiperactividad de MEK, así como enfermedades moduladas por la cascada de MEK. El documento WO 2005/023251 describe benzimidazoles sustituidos que son activos como inhibidores de MEK y se describen como útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación. El documento WO 03/091215 describe ácidos amino-indol carboxílicos sustituidos y ácidos amino-benzotiofen carboxílicos que se describen como inhibidores de la expresión del gen de interluequina-4.

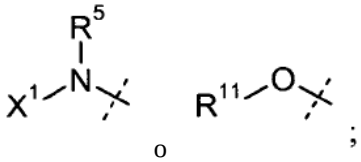
[**0008**] DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[**0009]** La presente invención se refiere en general a compuestos de azaindolil de Fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) con actividad anticancerosa y antiinflamatoria, y más específicamente, con actividad inhibidora MEK quinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos e inflamatorios se caracterizan por la modulación de la función de MEK quinasa, por ejemplo, mediante mutaciones o la sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención y las composiciones de las mismas son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como el cáncer y/o enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide.



I

donde:
Z^1 es CR^1 o N;
Z^2 es CR^2 o N;
Z^3 es CR^3 o N;
Z^4 es CR^4 o N;
donde uno o dos de Z^1, Z^2, Z^3, y Z^4 son N;
R^1, R^2, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR14R15)_nOR11$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)OR11$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{13}C(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}$-$SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_nO_p(=Y)(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_nOP(OR11)(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)R11$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)(OR11)$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y)NR^{11}R^{12,}$ alquilo C1-C12, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
W es



;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H o alquilo C1-C12;
X^1 se selecciona entre R^{11}, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{11}$, y $-S(O)_2R^{11}$; cuando X^1 es R^{11} o $-OR^{11}$, R^{11} o $-OR^{11}$ de X^1 se toma opcionalmente junto con $-N-R^5$ de W para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$,- $(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21};
X^2 se selecciona entre carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
X^3 se selecciona entre H, $-(CR^{23}R^{24})_pR^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}R^{12}$ $-(CR^{23}R^{24})_qOR^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_pC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}C(O)R^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_pS(O)_2NR^{11}R^{12}$, y $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}S(O)_2R^{12}$; R^{11}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, alquilo C1-C12, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo,
o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente

sustituido con uno o más grupos seleccionados entre uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, alquilo C1-C6, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, -CO2(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH2$, -SO2NH(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)2, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)2, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)2, -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)2, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquilo C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6);

R^{14} y R15 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C2, arilo, carbociclilo, heterociclilo, y heteroarilo;

m y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

p es 0, 1, 2, ó 3;

q es 2 ó 3;

Y es independientemente O, NR^{11}, o S;

donde cada uno de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X^1, X^2, R^{11}, R^{12} R13, R^{14}, y R^{15} está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$,- NO_2, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(C^{19}R^{20})_n$ $C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO2R^{16}$ $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente H, alquilo C1-C12, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, $-OCF_3$, CF_3, $-NO_2$, alquilo C1-C6, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquilo C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6);

o R^{16} y R^{17} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, $-OCF_3$, CF_3, $-NO_2$, alquilo C1-C6, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquilo C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6);

R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C12, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n$-carbociclilo,-$(CH_2)_n$-heterociclilo, y $-(CH_2)_n$-heteroarilo;

R^{21} es alquilo C1-C12, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarolo, donde cada miembro de R^{21} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, CN, $-OCF_3$, CF_3, $-NO_2$, alquilo C1-C6, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquilo C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6);

cada Y' es independientemente O, NR^{22}, o S;

R^{22} es H o alquilo C1-C12; y

R^{23} y R^{24} son independientemente H o alquilo C1-C6 donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo

C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquilo C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6).

[**0010**] La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuestos de fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de los mismos) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Las presentes composiciones también son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

[**0011**] La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico para la inhibición de un crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

[**0012**] La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente antiinflamatorio para utilizar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

[**0013**] La presente invención incluye los presentes compuestos para utilizar en el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ,* e *in vivo* de células de mamífero, organismos, o condiciones patológicas asociadas.

[**0014**] DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE EJEMPLO

[**0015**] A continuación, se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas que se acompañan. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones. En cambio, la presente invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse en el alcance de la presente invención tal como se defina en las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita de ningún modo a los métodos y materiales descritos. En el caso de que una o más entre la bibliografía incorporada, patentes y materiales similares difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, los términos definidos, la utilización de los términos, las técnicas descritas, o similares, la presente solicitud predomina.

[**0016**] DEFINICIONES

[**0017**] El término “alquilo” tal como se utiliza en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena linaal o ramificada de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo se incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH_3), etilo (Et, -CH_2CH_3), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, - $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

[0018] El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena linaal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp2, donde el radical alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo (-$CH=CH_2$), alilo (-$CH_2CH=CH_2$), y similares.

[**0019**] El término “alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente linaal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de instauración, es decir un triple enlace sp carbono-carbono. Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡CH), propinilo (propargilo, -CH_2C≡CH), y similares.

[**0020**] Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, “anillo carbocíclico” y “cicloalquilo” se refieren a un anillo monovalente no aromático saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tiene de 7 a 12 átomos de carbono se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos en en anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] ó [6,6], o como sistemas puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Ente los ejemplos de carbociclos monocíclicos se incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

[**0021**] "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-28 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arilos se representan en las estructuras de ejemplo como “Ar”. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los grupos arilo habituales incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares.

[0022] Los términos “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” se utilizan indistintamente en la presente invención y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a 18 átomos en el anillo, en que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de átomos en el anillo C, donde uno o más átomos en el anillo está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales, donde los radicales heterociclos se fusionan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocílico aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorpholinilo, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicico[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, y azabiciclo[2.2.2]hexanilo. Los grupos espiro también se incluyen en el alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico donde los átomos en el anillo sustituidos con grupos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0023] El término “heteroarilo” se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5 ó 6 miembros e incluye sistemas anulares fusionados (por lo menos uno de los cuales es aromático) de 5-18 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

[0024] Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono o nitrógeno cuando esto sea posible. A modo de ejemplo no limitante, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3, ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una isoquinolina.

[0025] A modo de ejemplo no limitante, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina,

pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β-carbolina.

[0026] El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en el heteroarilo o heterociclilo incluyen las formas oxidadas, tales como N+→O-, S(O) y $S(O)_2$.

[**0027]** Los terminos “tratar” y “tratamiento” se refieren tanto a tratamiento terapéutio como a medidad profilácticas o preventivas, donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o expansión del cáncer. Para los objetivos de la invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de una enfermedad, el retrado o ralentización de la progresión de una enfermedad, la mejora o paliación del estado de una enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. “Tratamiento” también puede significar la supervivencia prolongada en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya presentan la condición o trastorno, así como aquellos propensos a presentar la condición o trastorno en que la condición o trastorno debe prevenirse.

[**0028**] La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la resente invención que (i) trata o previenete la enfermedad, condición o trastorno concreto, (ii) atenua, mejora o elimina uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto descritas en la presente invención. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grao y preferiblemente detener) la metátasis tumoral; inhibir, en cierto grado, el crecimiento de turmores; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Siempre que el fármaco pueda evitar el crecimiento y/o eliminar células cancerosas existentes, puede ser citoestático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, se puede medir la eficiacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR).

[**0029]** Los terminos “crecimiento cellular anormal” y “trastornos hiperproliferativo” se utilizan indistintamente en esta solicitud. “Crecimiento celular anormal”, tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, la pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor tirosina quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que tiene lugar la activación de tirosina quinasa aberrante; (3) cualquier tumor que prolifera mediante receptor tirosina quinasa; (4) cualquier turmo que prolifera mediante la activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativa en las que tiene lugar la activación de serina/treonina quinasa aberrante.

[**0030**] Los términos “cancer” y “canceroso” se refieren o describen la codición fisiológica en mamíferos que se caracterizan habitualmente por un crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, tumores de carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o linfoide. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, cáncer de célula escamosa (por ejemplo, cáncer de célula escamosa epitelial), cáncer de pulmon, incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña (“NSCLC”), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo cáncer hepatocelular, cáncer gástrico de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígad, cáncer de vejiga, hematoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o útero, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, leucemia aguda, así como cáncer de cabeza/cerebro y cuello.

[**0031]** Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozole (FEMARA®, Novartis), mesiolato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), Leucovorin, Rapamycin (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Klina), Lonafamib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes, tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonato de alquilo, tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas, tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente, bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo, el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina;

CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo, los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictiina; espongistatina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, umostaza de uracilo; nitrosureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimnustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma 1I y caliqueamicina omegaI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibiótico enedina de cromoproteínas relacionadas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinis, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de Purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenador de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminoevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilolínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (sin cremóforo), formulaciones de paclitaxel de nanopartículas modificadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranmbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINA® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de cualquiera de los anteriores.

[**0032**] También se incluyen en la definición de "agente terapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de la hormona en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERMs), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regular la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR ® (vorozole), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano del nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en los mecanismos de señalización implicados en la proliferación celular aberrante, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas por terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables. Otros agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteinasa 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteinasa 9), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), e inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF. Ejemplos de dichos inhibidores de matriz metaloproteínasa útiles que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos/composiciones se describen en WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, Patente U.S. No. 5,863,949, Patente U.S. No. 5,861,510, y EP 780,386. Entre los ejemplos de inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF se incluyen 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilometoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO

01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilopropoxi)- quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos, tales como los descritos en Publicaciones PCT Nos. WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, y WO 98/13354).

[**0033**] Otros ejemplos de agents quimioterapéuticos que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos incluyen inhibidores de PI3K (fosfoinositido-3 quinasa), tales como los descritos en Yaguchi et al (2006) Jour of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; US 6703414; y WO 97/15658. Ejemplos específicos de dichos inhibidores de PI3K incluyen SF-1126 (Inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (Inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (Inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.).

[**0034**] El término “enfermedades inflamatorias” tal como se utilizan en esta solicitud, incluye, pero sin limitación, artritis reumatoide, aterosclerosis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva cróncia en el pulmón, enfermedad fibrótica en el hígado y el riñón, enfermedad de Cohn, lupus, enfermedad dérmicas, tales como psoriasis, eczema y escleroderma, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relacionados con complicaciones diabéticas, fallo orgánico fibrótico en órganos, tales como pulmón, hígado, riñón y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo.

[**0035**] Un “agente antiinflamatorio” es un compuesto útil en el tratamiento de la inflamación. Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes terapéuticos de proteína inyectables, tales como Enbrel®, Remicade®, Humira® y Kinaret®. Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroidales (NDICHOs), tales como ibuprofeno o aspirina (que reducen el hinchamiento y alivia el dolor); fármacos antireumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), tales como metotrexato; 5-aminosaliciloatos (sulfasalazina y agenes libres de sulfato); corticosteroides; inmunomoduladores, tales como 6-mercaptoputina ("6-MP"), azatioprina ("AZA"), ciclosporinas, y modificadores de respuesta biológica, tales como Remicade. RTM. (infliximab) y Enbrel.RTM. (etanercept); factores de crecimiento de fibroblastos; factores de crecimiento derivados de plaquetas; bloquadores de enzimas, tales como Arava.RTM. (leflunomida); y/o un agente protector de cartílagos, tal como ácido hialurónico, glucosamina, y condroitina.

[**0036**] Un “liposoma” es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivos que es útil para la administración de un fármaco (tal como los inhibidores de MEK descritos en la presente invención y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen normalmente en forma de bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

[**0037**] El término “prospecto” se utiliza para referirse a instrucciones incluidas normalmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos que contienen la información sobre las indicaciones, utilización, dosis, administración, contraindicaciones y/o avisos referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos.

[**0038**] El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la correspondiente imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles en su respectiva imagen especular.

[**0039**] El término “estereoisómero” se refiere a compuestos que presentan una constitución y conectividad química idénticas, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no se pueden interconvertir mediante la rotación sobre enlaces simples.

[**0040**] "Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imagen especular entre sí. Los diastereómeros presentan propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de resolución elevada, tales como cristalización, electroforesis y cromatografía.

[**0041**] "Enantiómeros" se refieren a dos estereosiómeros de un compuesto que no son imagen especular superpuesta entre sí.

[0042] Las definiciones estereoquímicas y convenciones utilizadas en general en la presente invención seiguen el documento S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto,

existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereosioméricas de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indica la configuración absoluta de la moléculas sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para indicar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) ó l que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrorotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imagen especular entre sí. Un estereosiómero específico también puede referirse como un enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo como una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, que puede tener lugar cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

[**0043**] El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros protrópicos) incluyen interconversiones a través del la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos electrones de enlace.

[0044] La frase “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención. Ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, saliciloato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesiloato”, etanosufonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1’-metilen-bis -(2-hidroxi-3-naftoato)) sales, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraion. EL contraion puede ser un grupo orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto parental. Además, una sal frmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

[**0045]** Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanolsulf´ónico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

[**0046]** Si el compuesto de la presente invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Entre los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primaria, secundaria y terciaria, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

[**0047**] La frase “farmacéuticamente acceptable” indica que la sustancia o la composición deben ser compatibles química y/o toxicológicamente con los ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero tratado con los mismos.

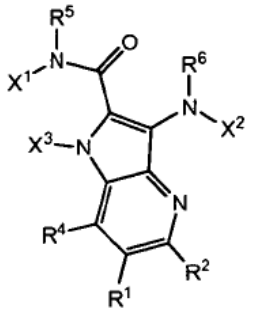
[**0048**] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

[**0049**] El término “grupo protector” se refiere a un sustituyente que se utiliza habitualmente para bloquear o proteger una función particular, a la vez que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo

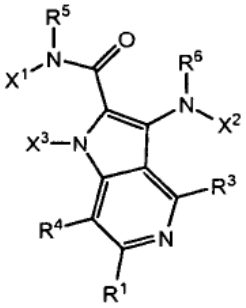
protector de amina" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protégé la funcionalidad amina en el compuesto. Ente los grupos protectores de amina adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benzilooxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De manera similar, un “grupo protector de hidroxilo” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la función hidroxilo. Entre los grupos protectores adecuados se incluyen acetilo y triaquilsililo. Un “grupo protector de carboxilo” se refiere a una sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la función carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo habituales incluyen fenilsulfoniletilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo, y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su utilización, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[**0050**] Los términos “compuesto de la invención” y “compuestos de la presente invención” y “compuestos de fórmula I”, a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos de Fórmula I y estereosiómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

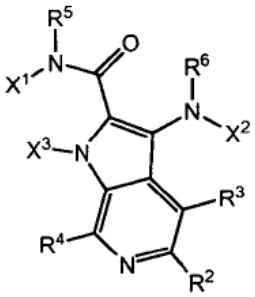
[0051] La presente invención proporciona compuestos de azaindolilo de Fórmula I descritos anteriormente útiles como inhibidores de quinasa, particularmente útiles como inhibidores de MEK quinasa. La presente invención incluye compuestos de fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, y III-i, y todas las otras variables definidas en la Fórmula I.



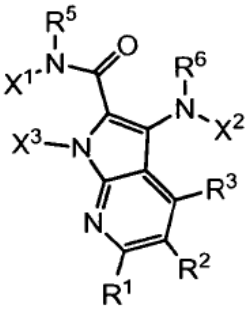
I-a



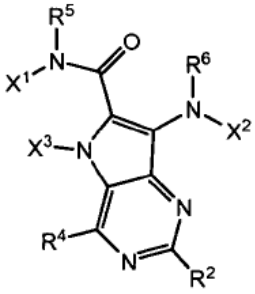
I-b



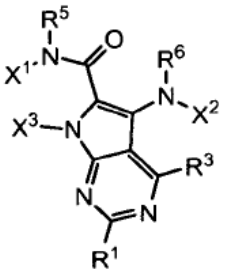
I-c



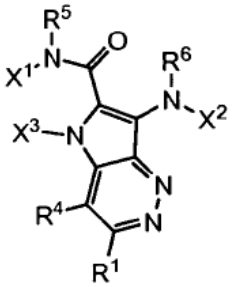
I-d



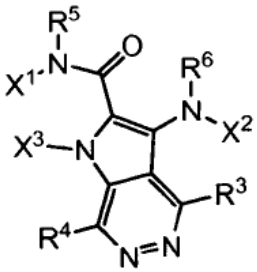
I-e



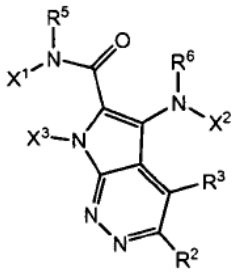
I-f



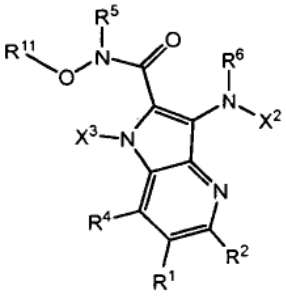
I-g



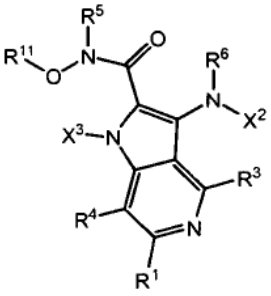
I-h



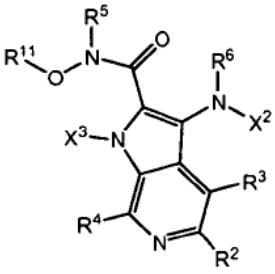
I-i



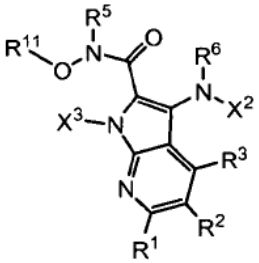
II-a



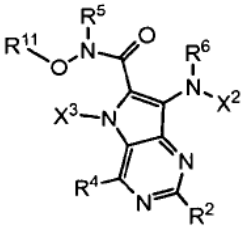
II-b



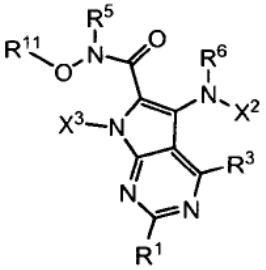
II-c



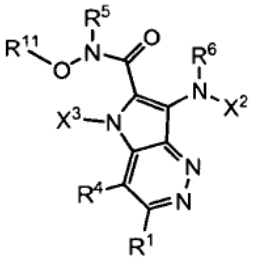
II-d



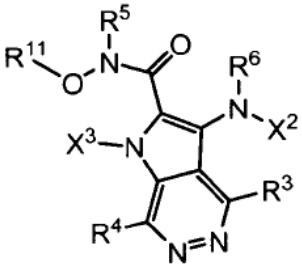
II-e



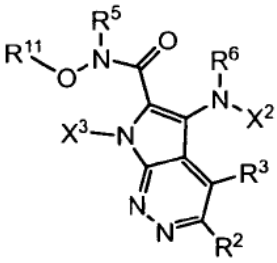
II-f



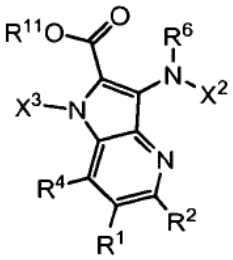
II-g



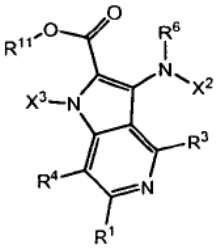
II-h



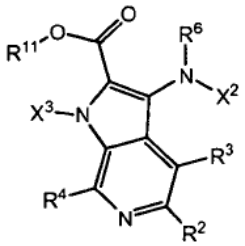
II-i



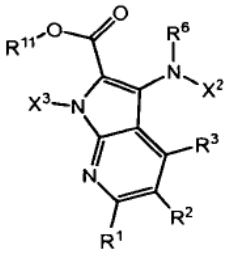
III-a



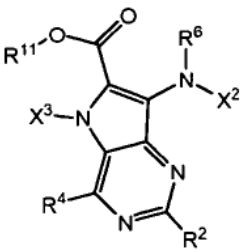
III-b



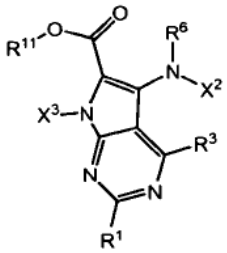
III-c



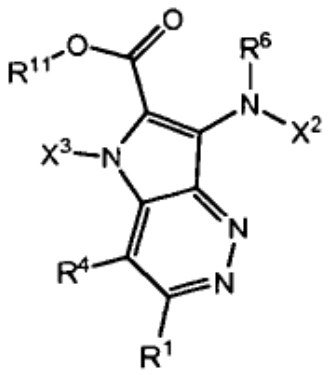
III-d



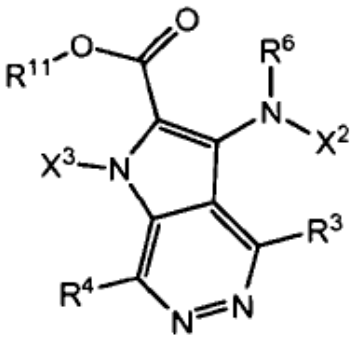
III-e



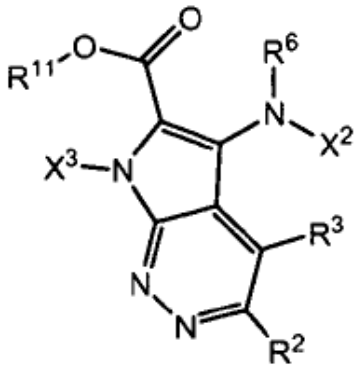
III-f



III-g



III-h



III-i

[**0052**] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I-b, I-f, I-g, I-h, II-b, II-f, II-g, II-h, III-b, III-f, III-g, o III-h, y todas las otras variables definidas en la Fórmula I.

[**0053**] En una realización de la presente invención, R^1 es H, halo, CN, CF_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, o alquilo C1-C6, y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o III-g.

[**0054**] En otra realización de la presente invención, R^1 es H, halo, CN, CF_3, alquilo C1-C6, $-NR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C1-C6, -OR" donde R^{11} es H o alquilo C1-C6, o -SR" donde R^{11} es H o C1-C6 alquilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o III-g.

[**0055**] En otra realización de la presente invención, R^1 es H, Cl, CN, CF_3, metilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, o $-OCH_3$; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o II-g.

[**0056**] En otra realización de la presente invención, R^1 no es H; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o III-g.

[**0057**] En otra realización de la presente invención, R^1 es Cl, CN, CF_3, metilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, o $-OCH_3$; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-d, I-f, I-g, II-a, II-b, II-d, II-f, II-g, III-a, III-b, III-d, III-f, o III-g.

[**0058**] En una realización de la presente invención, R^2 es H, halo, CN, CF_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, o alquilo C1-C6, y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, IIId, III-e, o III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0059**] En otra realización de la presente invención, R^2 es H, halo, CN, CF_3, alquilo C1-C6, $-NR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C1-C6, $-OR^{11}$ donde R^{11} es H o alquilo C1-C6, o -SR" donde R^{11} es H o C1-C6 alquilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e o III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0060**] En otra realización de la presente invención, R^2 es H, Cl, CN, CF_3, metilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, o $-OCH_3$; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, o III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0061**] En una realización de la presente invención, R^3 es H, halo, CN, CF_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, -SR", $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, o alquilo C1-C6, y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, IIId, III-e, o III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0062**] En otra realización de la presente invención, R^3 es H, halo, CF_3, alquilo C1-C6; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, o III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0063**] En otra realización de la presente invención, R^3 es H, F, CF_3, o metilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, o III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0064**] En otra realización de la presente invención, R^3 es H, F, Cl, CF_3, metilo o CN; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, o III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0065**] En otra realización de la presente invención, R^3 es H; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, Ia, I-c, I-d, I-e, I-i, II-a, II-c, II-d, II-e, II-i, III-a, III-c, III-d, III-e, o III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0066**] En una realización de la presente invención, R^4 es H, halo, CN, CF_3, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, o alquilo C1-C6, y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, IIIa, III-b, III-c, III-e, III-g, o III-h, o tal como se han definido anteriormente.

[**0067**] En otra realización de la presente invención, R^4 es H, halo, CN, CF_3, $-NR^{11}R^{12}$ o $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ donde R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo C1-C6, $-OR^{11}$ donde R^{11} es H o Alquilo C1-C6, o $-SR^{11}$ donde R^{11} es H o alquilo C1-C6; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, o III-h, o tal como se han definido anteriormente.

[**0068**] En otra realización de la presente invención, R^4 es H, Br, CN, CF_3, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, -OH, o $-OCH_3$; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, o III-h, o tal como se han definido anteriormente.

[**0069**] En otra realización de la presente invención, R^4 es halo, o alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido por halo, y todas las otras variables definidas en la Fórmula y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, o III-h, o tal como se han definido anteriormente.

[**0070**] En otra realización de la presente invención, R^4 es independientemente H, Cl, Br, Me, Et, F, CHF_2, o CF_3; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, o III-h, o tal como se han definido anteriormente.

[**0071**] En otra realización de la presente invención, R^4 es independientemente H o F; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-e, I-g, I-h, II-a, II-b, II-c, II-e, II-g, II-h, III-a, III-b, III-c, III-e, III-g, o III-h, o tal como se han definido anteriormente.

[**0072**] En una realización de la presente invención, R^5 es H o alquilo C1-C6; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, o II-a a II-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0073**] En otra realización de la presente invención, R^5 es H o metilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, o II-a a II-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0074**] En otra realización de la presente invención, R^5 es H; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, Ia a I-i, o II-a a II-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0075**] En otra realización de la presente invención, R^5 es metilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, o II-a a II-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0076**] En una realización de la presente invención, R^6 es H o alquilo C1-C6; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0077**] En otra realización de la presente invención, R^6 es H o metilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0078**] En otra realización de la presente invención, R^6 es H; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, Ia a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

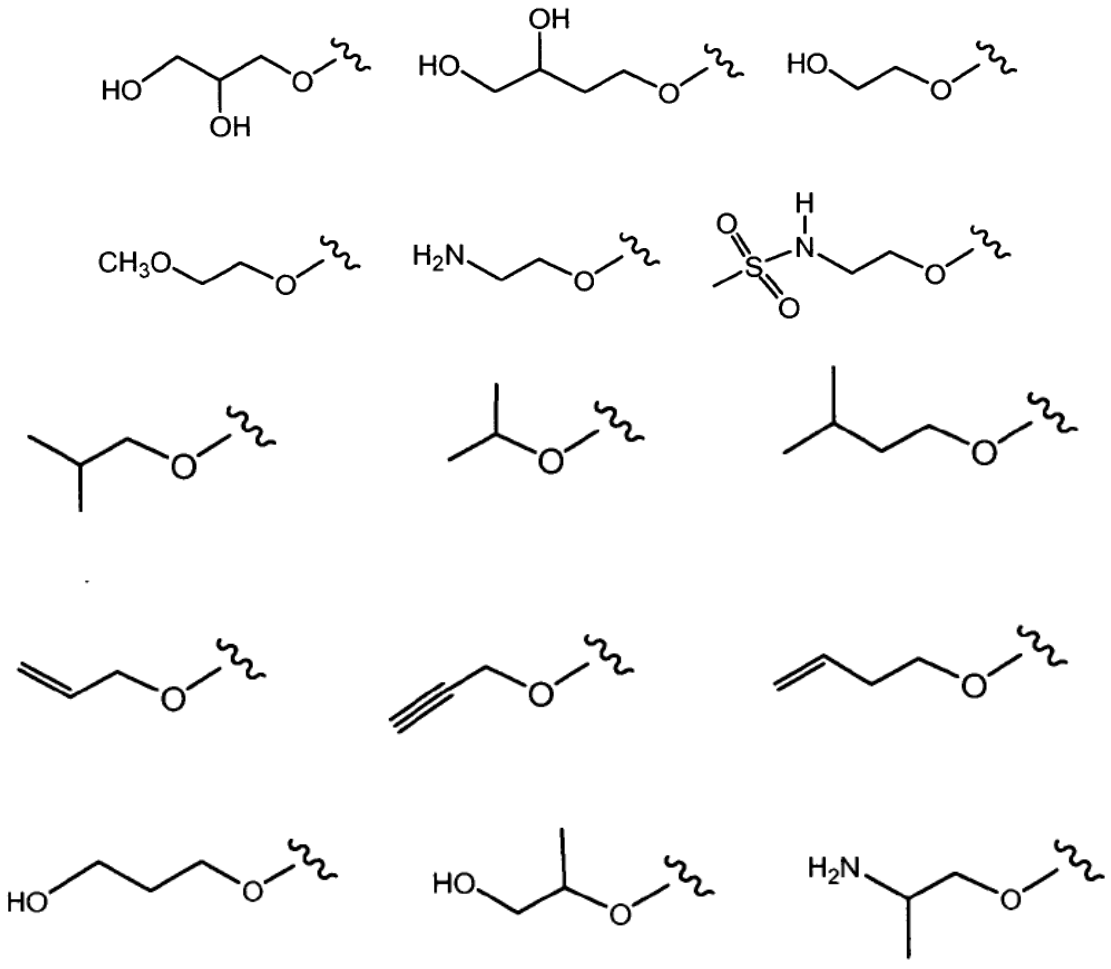
[**0079**] En otra realización de la presente invención, R^6 es metilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

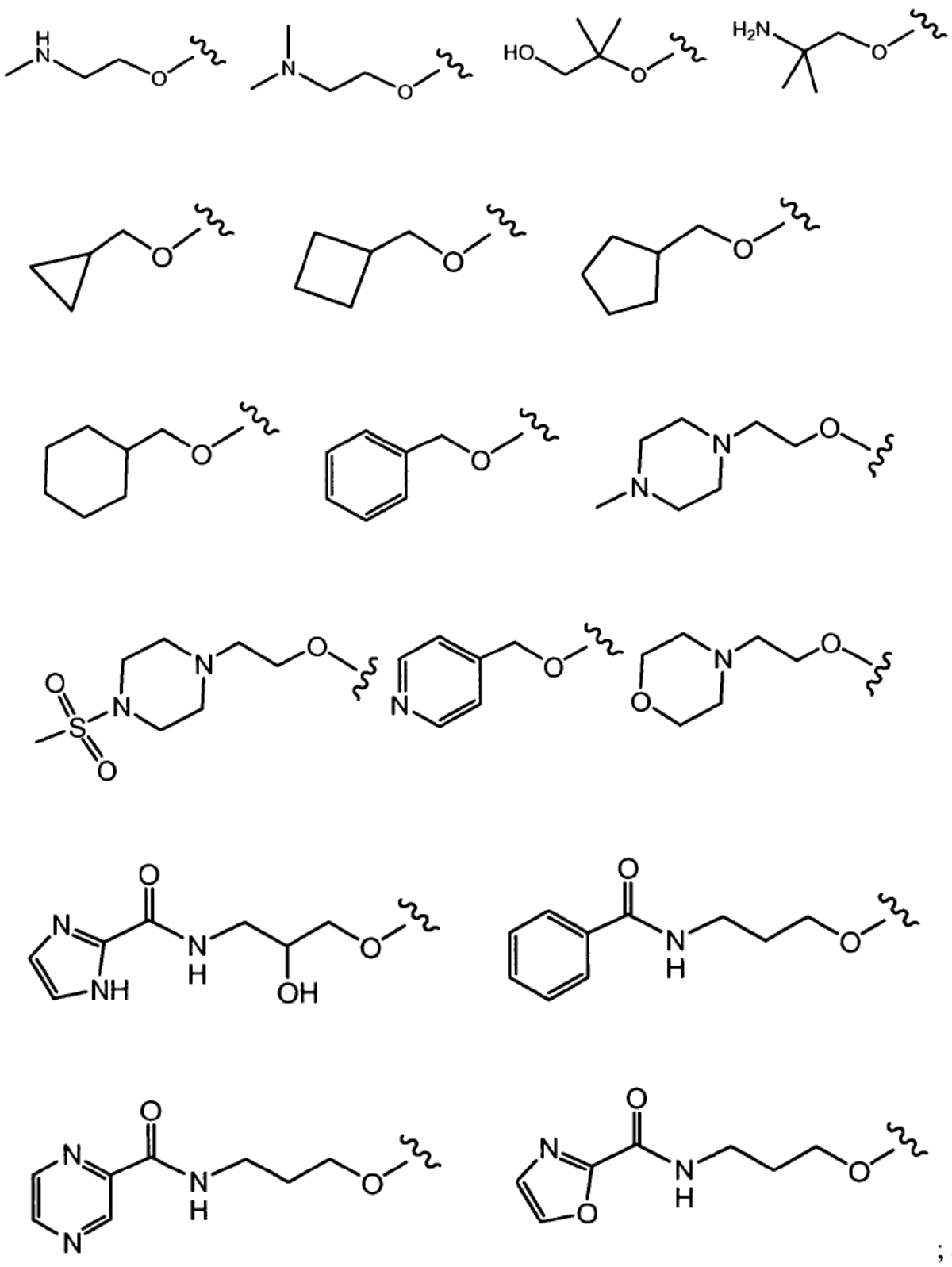
[**0080**] En una realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} (es decir, las Fórmulas II-a a II-i); y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i; o tal como se han definido anteriormente.

[**0081**] En una realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} donde R^{11} es H; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i; o tal como se han definido anteriormente.

[**0082**] En otra realización de la presente invención, X1 es OR^{11} donde R^{11} es alquilo C1-C12 (por ejemplo, alquilo C1-C6) sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

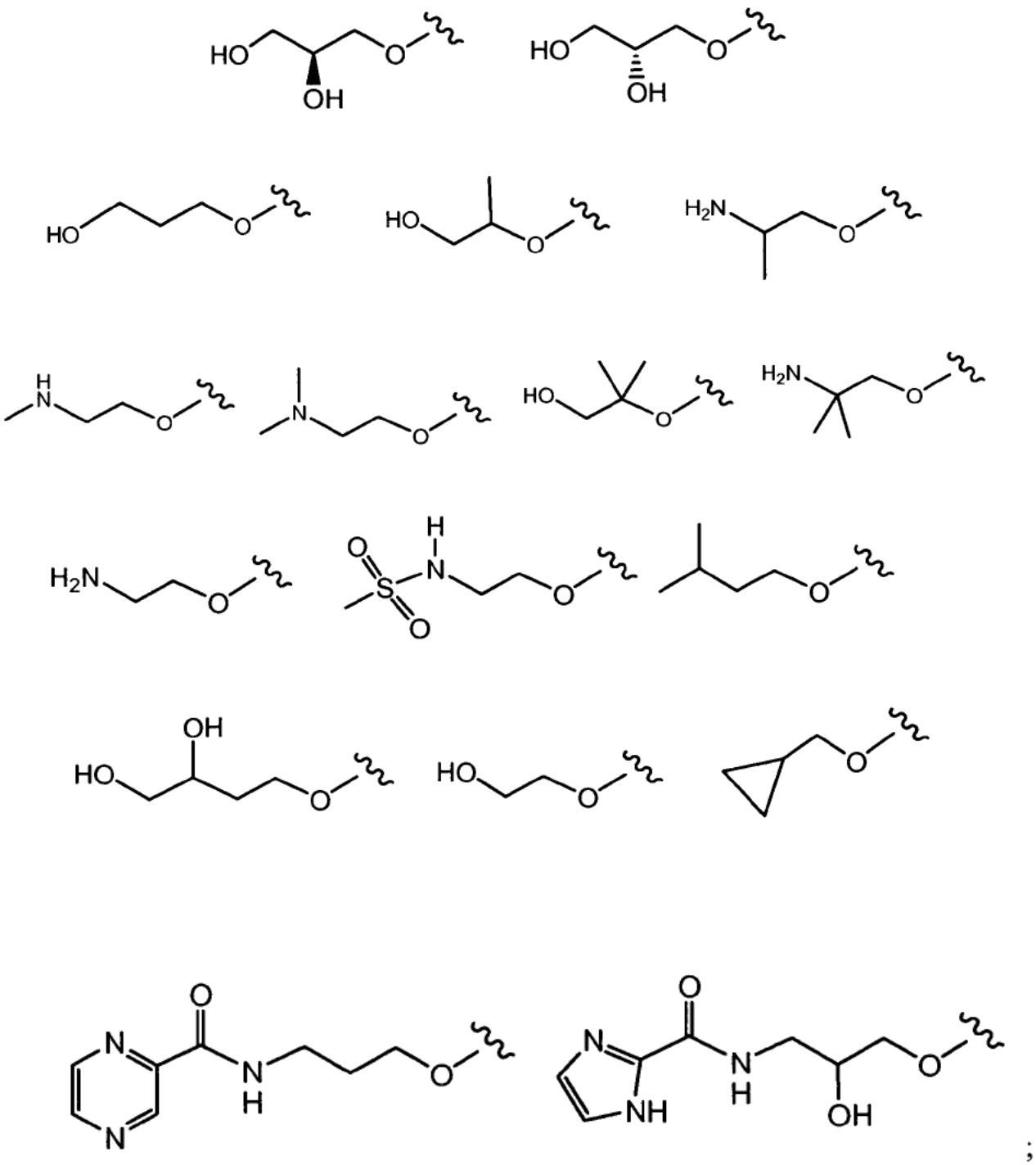
[**0083**] En otra realización de la presente invención, X^1 es:





y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

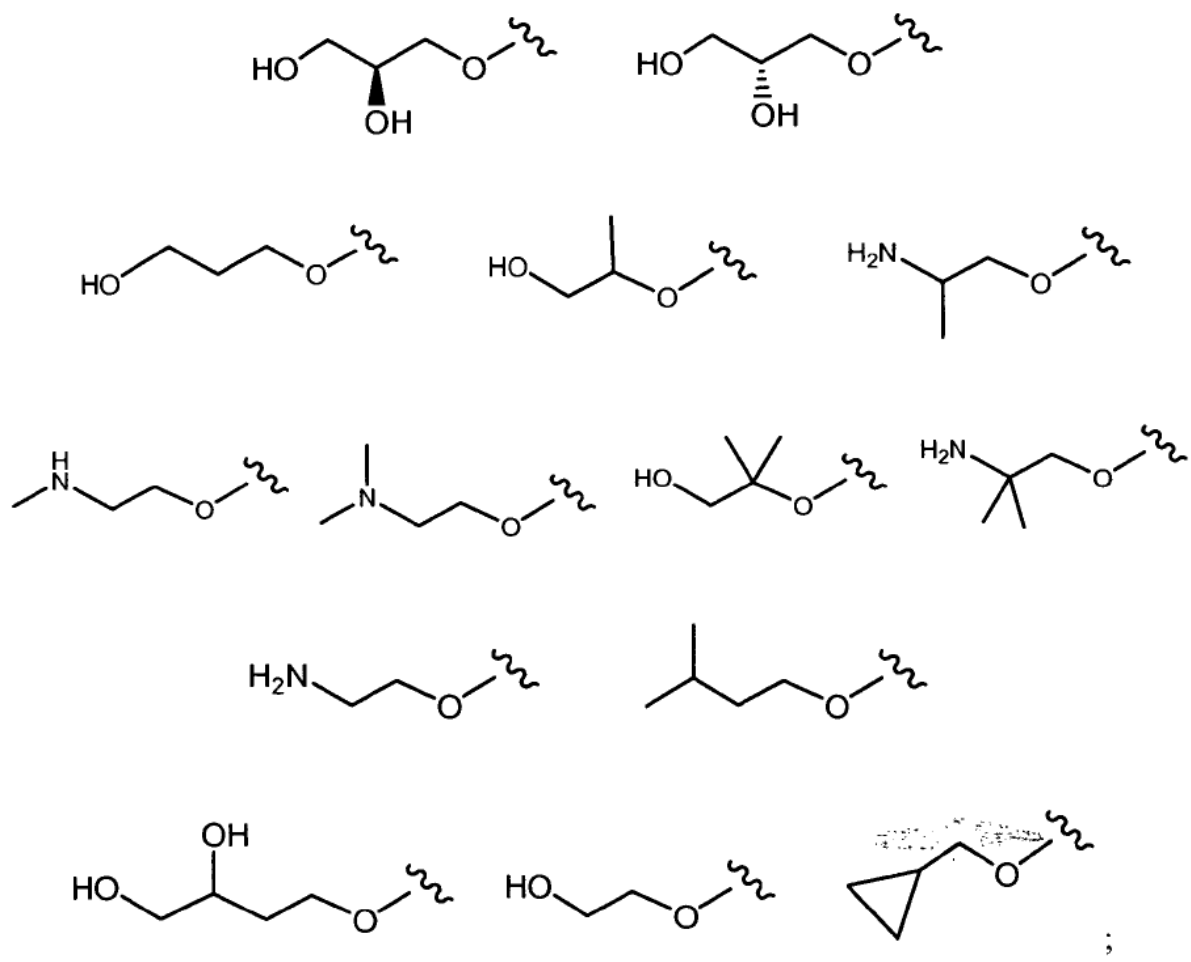
[0084] En otra realización de la presente invención, X^1 es



;

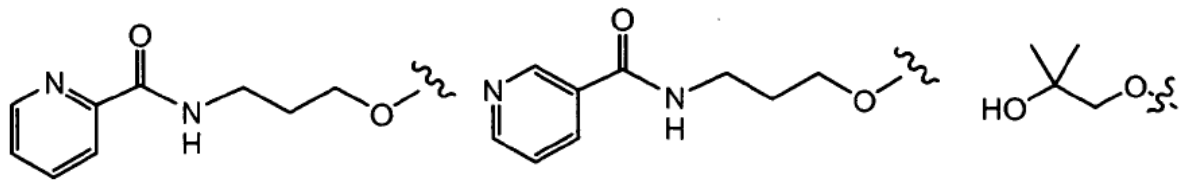
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a to I-i, o tal como se han definido anteriormente.

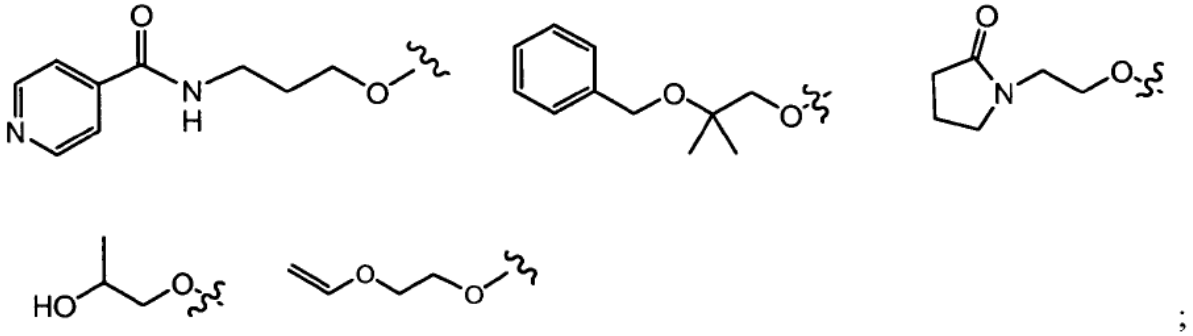
[**0085**] En otra realización de la presente invención, X^1 es



y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0086**] En otra realización de la presente invención, X^1 es

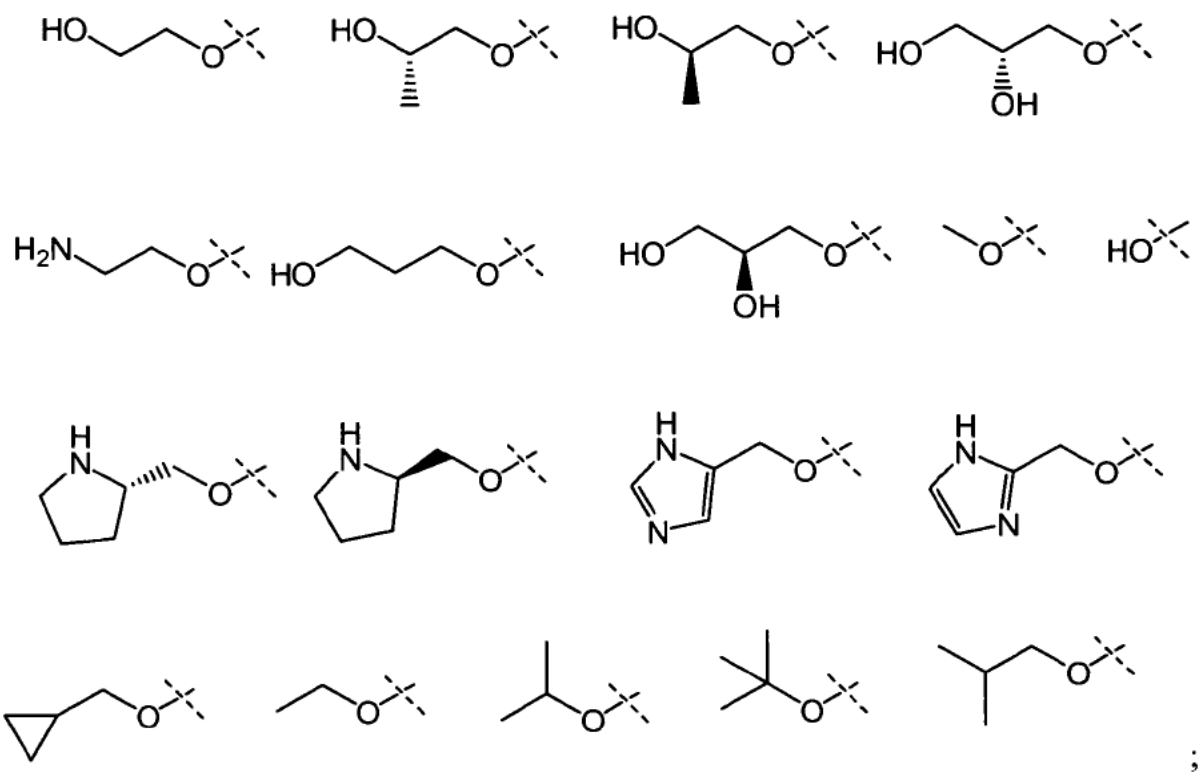




;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

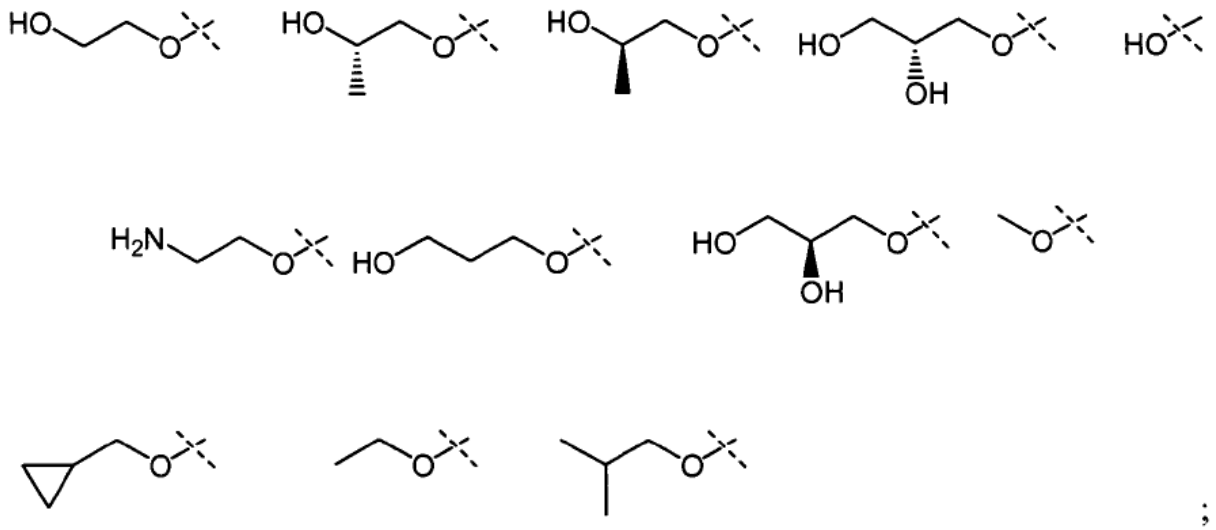
[**0087**] En otra realización de la presente invención, X^1 es



;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0088**] En otra realización de la presente invención, X^1 es

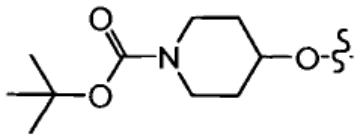
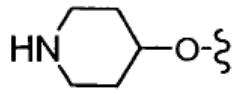


y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

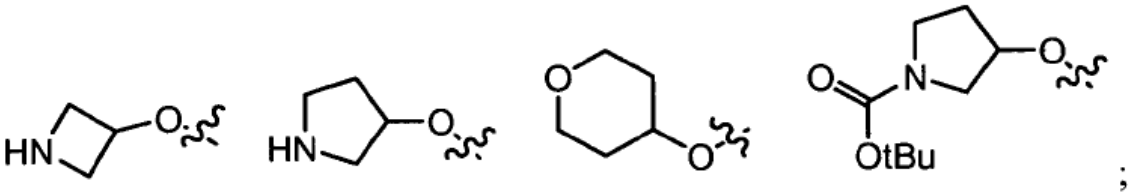
[**0089**] En otra realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} donde R^{11} es heterociclilo (por ejemplo, heterociclilo de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0090**] En otra realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} donde R^{11} es un heterociclilo de 4 a 6 miembros qe tiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0091**] En otra realización de la presente invención, X^1 es

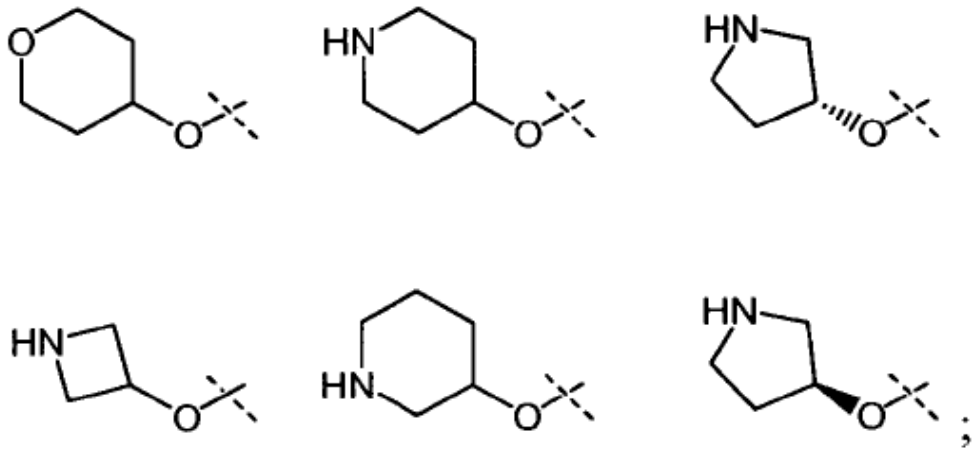
o



;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

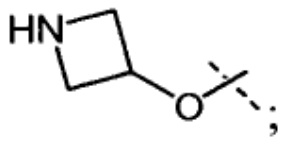
[**0092**] En otra realización de la presente invención, X^1 es



;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0093**] En otra realización de la presente invención, X^1 es



;

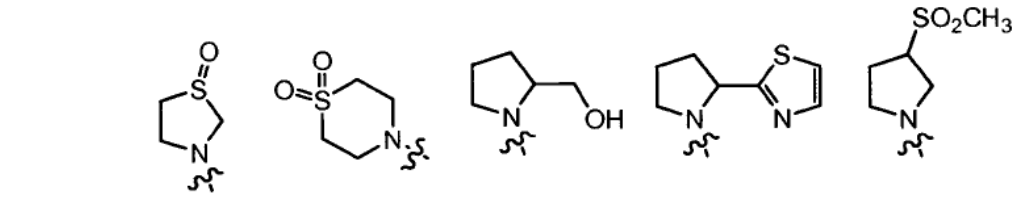
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente

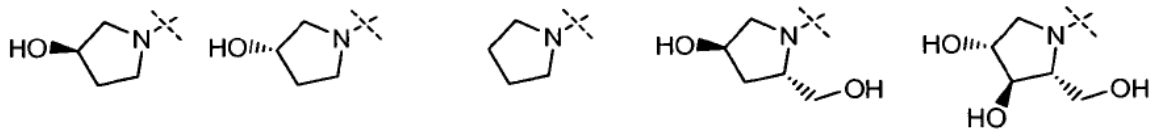
[**0094**] En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11} y X^1 junto con -N-R^5 de W forman un anillo cíclico saturado o insaturado de 5 a 7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3,

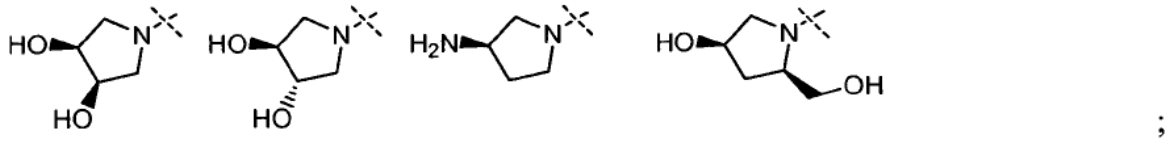
-OCF_3, -NO_2, oxo, -Si(alquilo C1-C6), -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $C(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$,-$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_n$-$SR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO2R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, -$(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0095**] En otra realización de la presente invención, X^1 es R^{11} y X^1 junto con -N-R^5 de W forman un anillo cíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, -OCF_3, -NO_2, oxo, -Si(alquilo C1-C6), -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_n$-$SR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO2R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, -$(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0096**] En otra realización de la presente invención, W es:



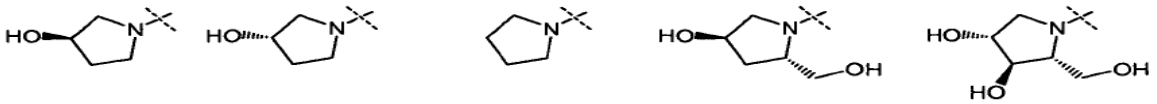


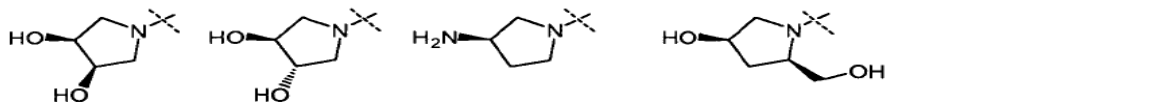


;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0097**] En otra realización de la presente invención, W es:



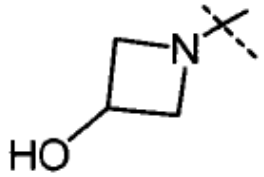


;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a to I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0098**] En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11} y X^1 junto con -N-R^5 de W forman un anillo cíclico saturado o insaturado de 4 miembros que tiene 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0099**] En otra realización de la presente invención, W es:



; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

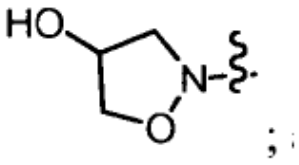
[**0100**] En una realización de la presente invención, X^1 es $-OR^{11}$ y $-OR^{11}$ de X^1 junto con -N-R^5 de W forman un anillo cíclico saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')$ OR^{17}, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0101**] En otra realización de la presente invención, X^1 es $-OR^{11}$ y $-OR^{11}$ de X^1 junto con -N-R^5 de W forman un anillo cíclico saturado o insaturado de 5-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0102**] En otra realización de la presente invención, X^1 es $-OR^{11}$ y $-OR^{11}$ de X^1 junto con -N-R^5 de W forman un anillo cíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(C1-C6 alquilo), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C$ $(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')OR^{16}$,

-$(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0103**] En otra realización de la presente invención, W es:



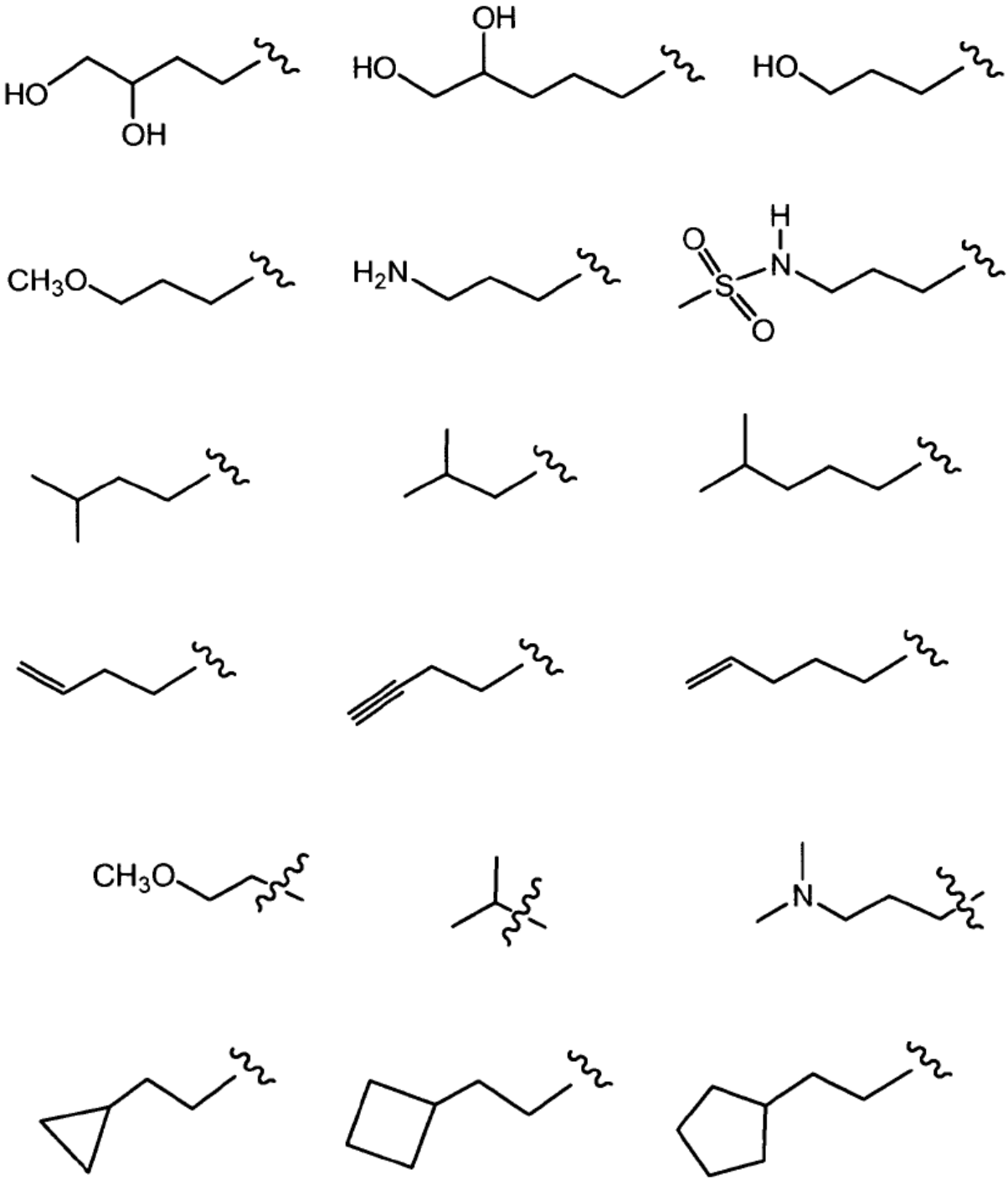
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I o I-a a I-i, o tal como se han definido anteriormente.

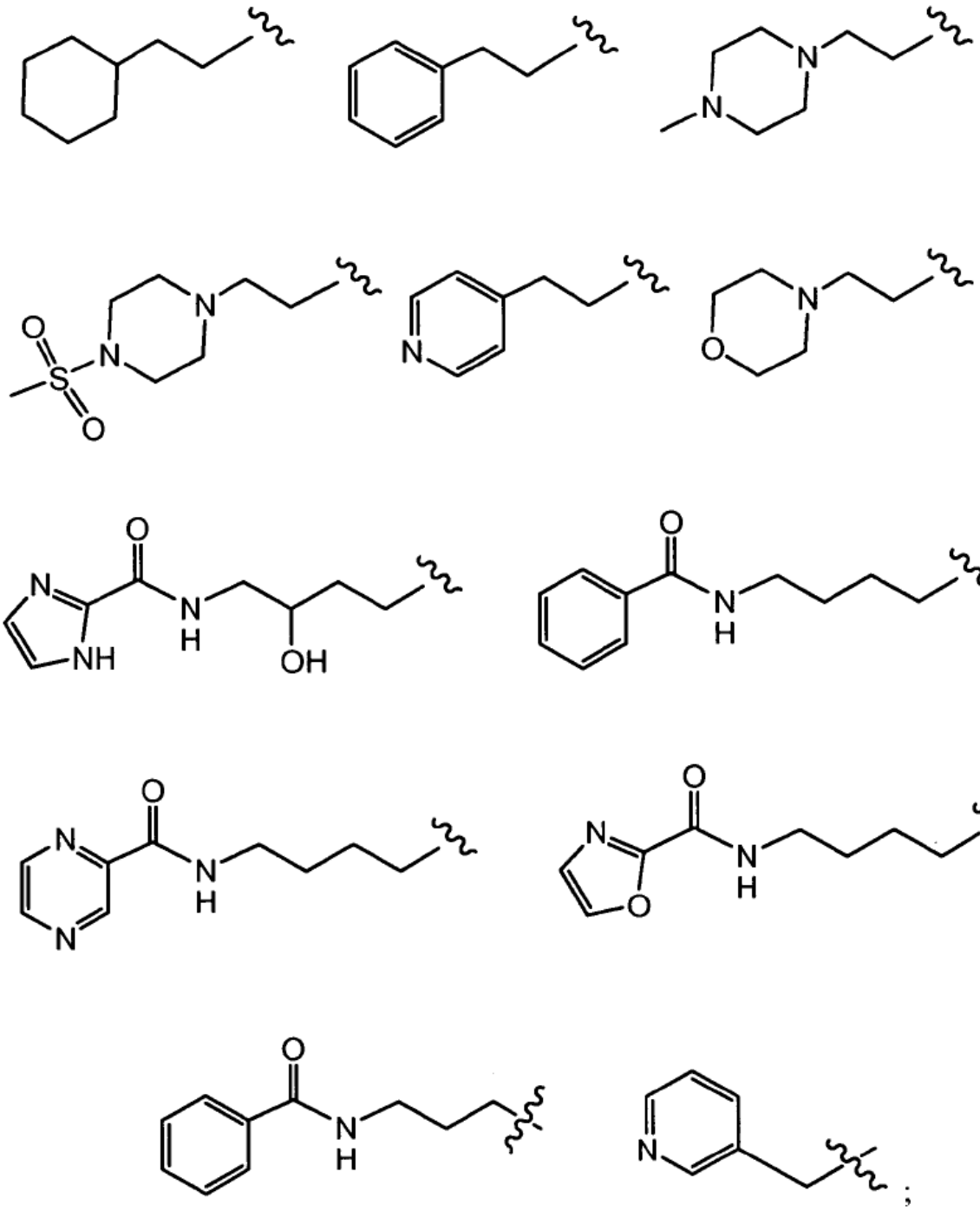
[**0104**] En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[0**105**] En una realización de la presente invención, X1 es R^{11} donde R^{11} es H; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente

[**0106**] En otra realización de la presente invención, X^1 es R^{11} donde R^{11} is alquilo C1-C12 (por ejemplo, alquilo C1-C6) sustituido con uno o más groups seleccionados independientemente de halo, CN, CF_3, -OCF_3, -NO_2, oxo, -Si(alquilo C1-C6), -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, -$(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

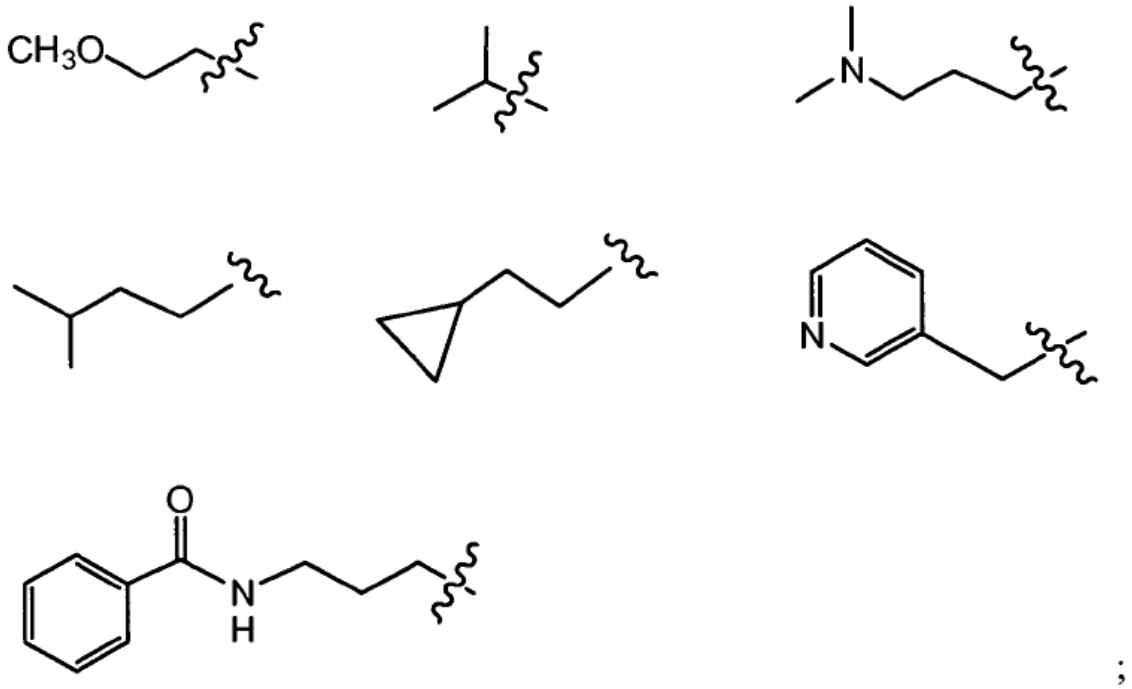
[**0107**] En otra realización de la presente invención, X^1 es


HO
OH
OH
HO
HO
CH3O
H2N
H
O
N
S
O
CH3O
N



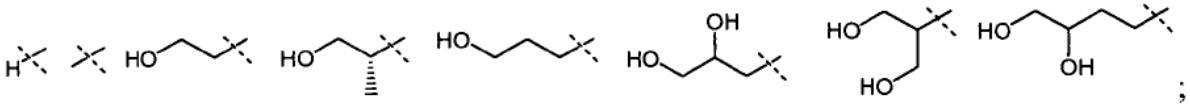
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0108**] En otra realización de la presente invención, X^1 es



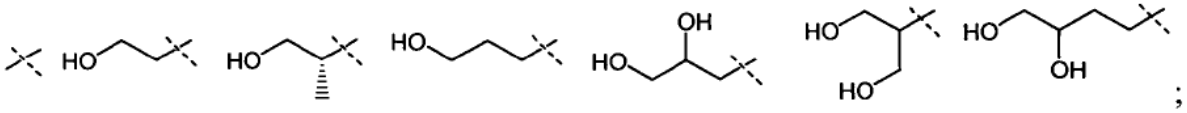
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0109**] En otra realización de la presente invención, X^1 es



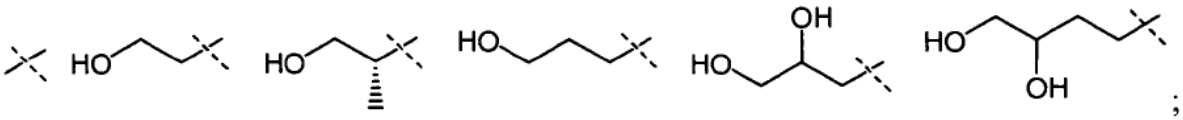
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0110**] En otra realización de la presente invención, X^1 es



y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0111**] En otra realización de la presente invención, X^1 es



;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0112**] En otra realización de la presente invención, X^1 es $-S(O)_2R^{11}$, y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0113**] En otra realización de la presente invención, X^1 es $-S(O)_2R^{11}$ donde R^{11} s H o metilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, o I-i, o tal como se han definido anteriormente.

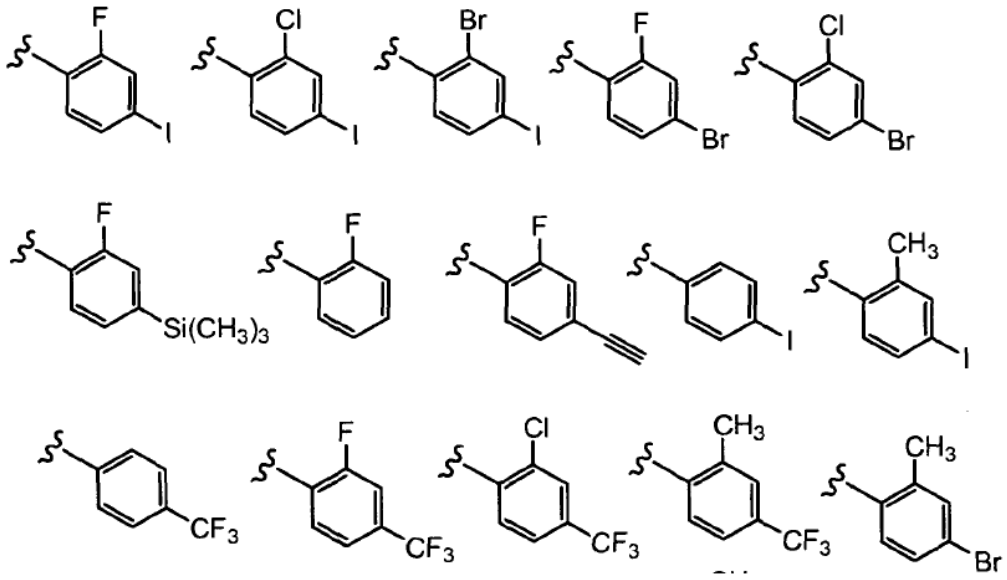
[**0114**] En una realización de la presente invención, W es $-OR^{11}$ (es decir, Fórmula III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, o III-i) donde R^{11} de W es H o alquilo C1-C12; y todas las otras variables son tal como se han definido anteriormente.

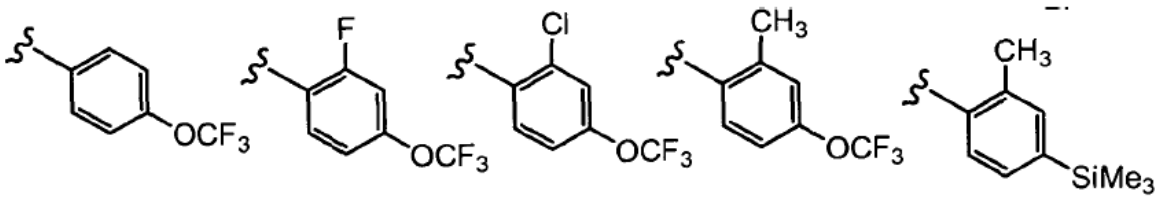
[**0115**] En otra realización de la presente invención, W es $-OR^{11}$ (es decir, Formula III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, o III-i) donde R^{11} de W es H; y todas las otras variables son tal como se han definido anteriormente.

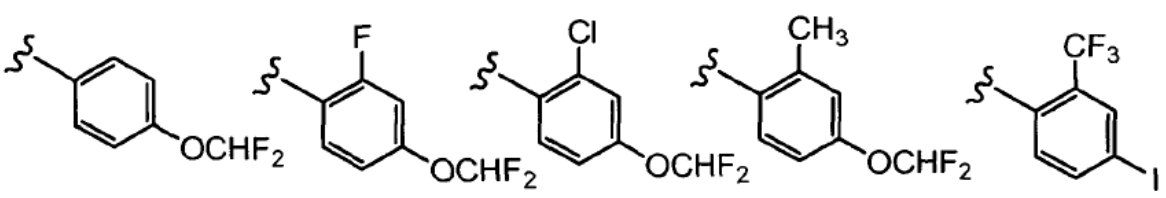
[**0116**] En otra realización de la presente invención, W is $-OR^{11}$ (es decir, Formula III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, III-h, o III-i) donde R^{11} de W es alquilo C1-C6; y todas las otras variables son tal como se han definido anteriormente.

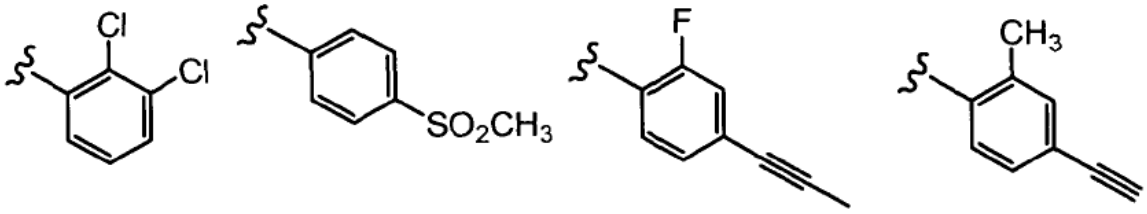
[**0117**] En una realización de la presente invención, X^2 es arilo (por ejemplo, fenilo), donde dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

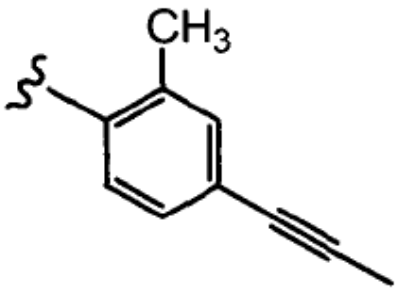
[**0118**] En otra realización de la presente invención, X^2 es





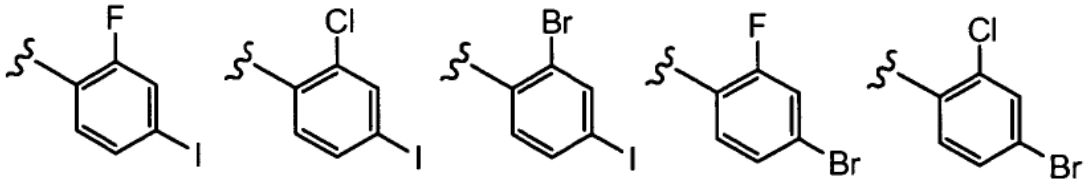


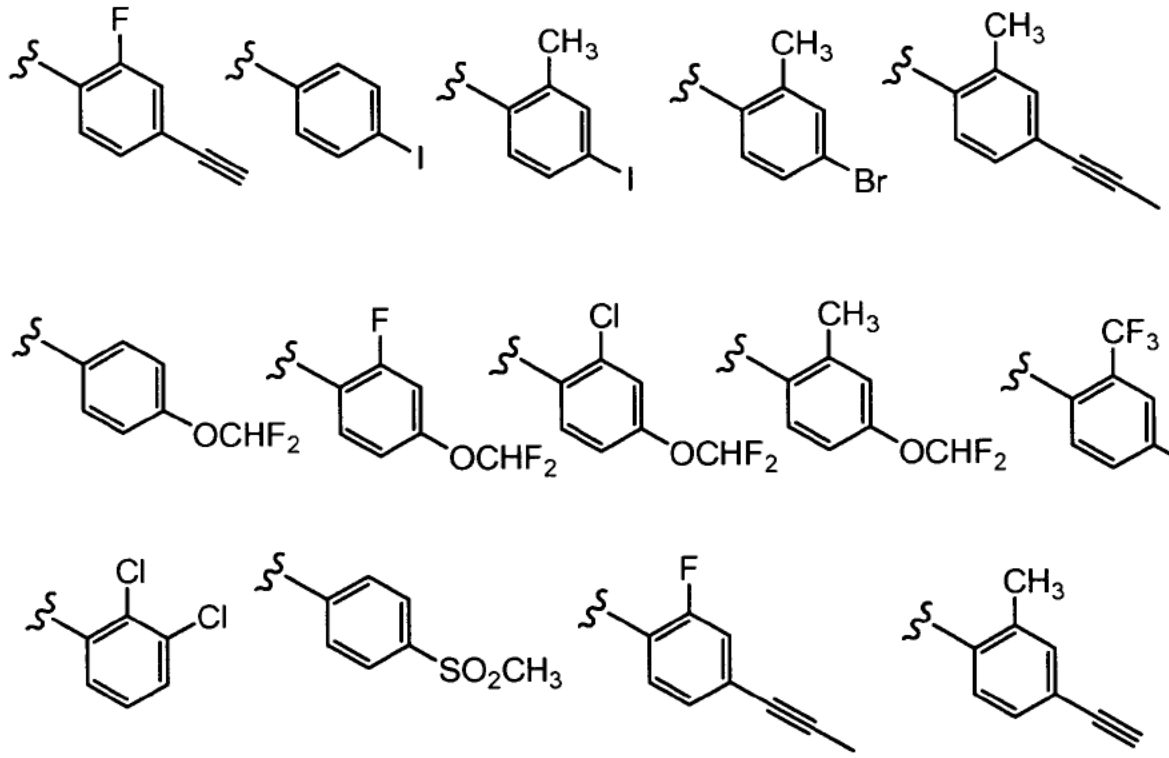




y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

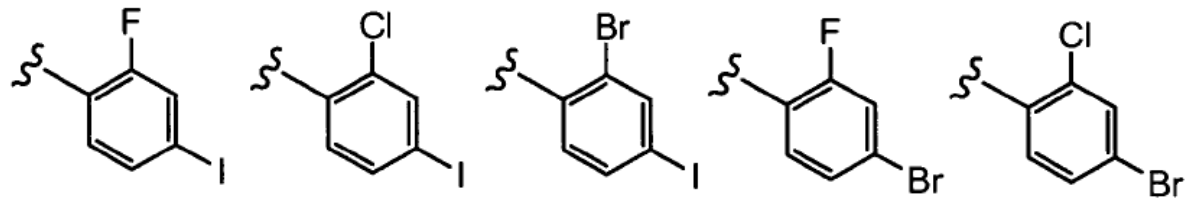
[**0119]** En otra realización de la presente invención, X^2 es

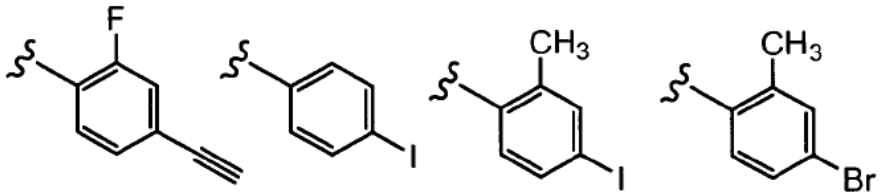


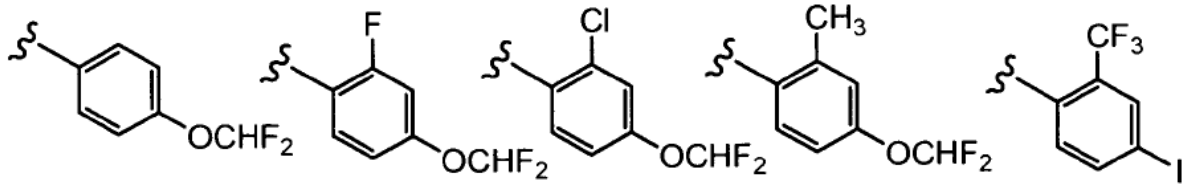


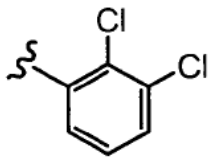
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0120]** En otra realización de la presente invención, X^2 es





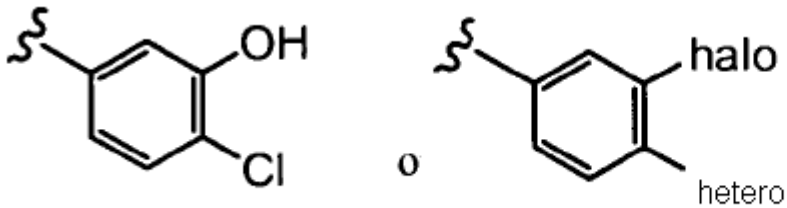




y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0121**] En otra realización de la presente invención, X^2 es C6-C10 arilo sustituido con C1-C4 alquilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

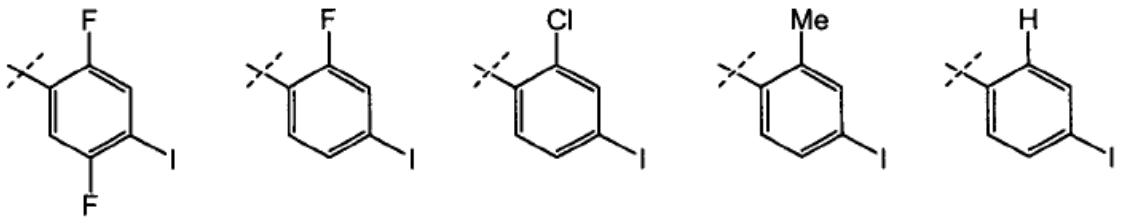
[0122] En otra realización de la presente invención, X^2 es

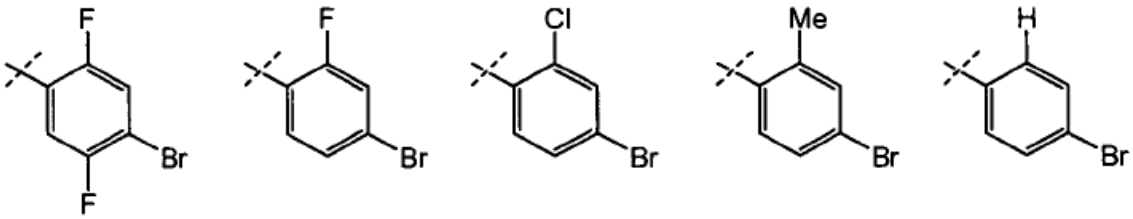


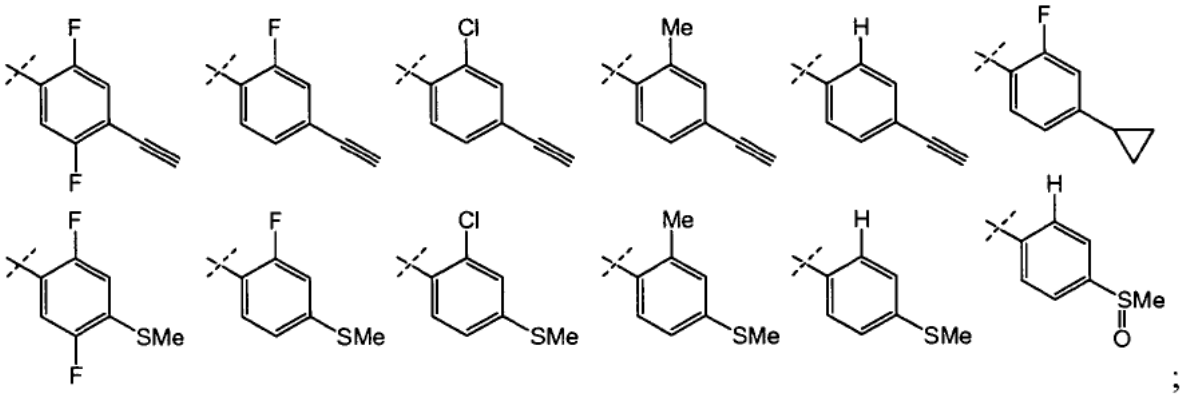
;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[0123] En otra realización de la presente invención, X^2 es



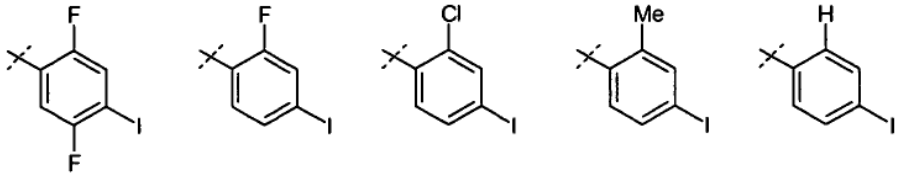


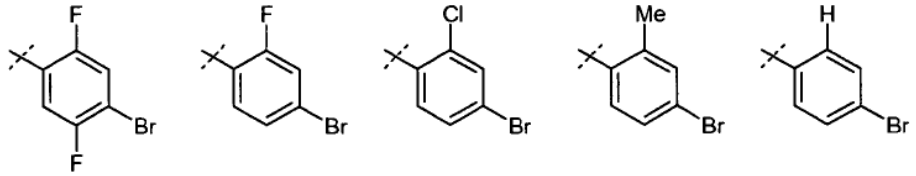


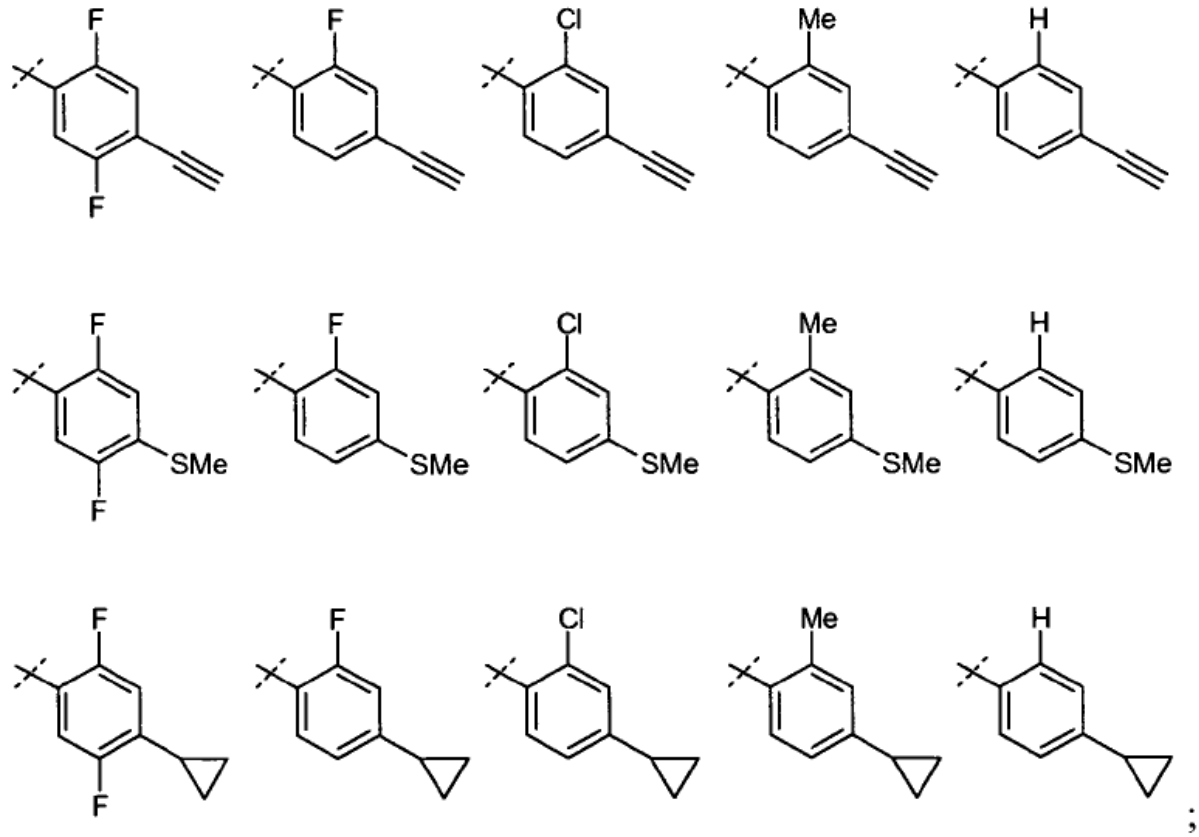
;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0124**] En otra realización de la presente invención, X^2 es







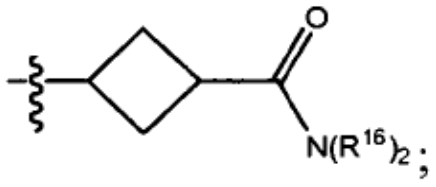
;

y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0125**] En otra realización de la presente invención, X^2 es carbociclilo (por ejemplo, carbociclilo C4-C6) o heterociclilo (por ejemplo, heterociclilo de 4 a 6 membros), donde dicho carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_n$ $C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$-SR^{16}, $-(CR^{19}$-$R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}$-$R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[0126] En otra realización de la presente invención, X^2 es carbociclilo C4-C6 donde dicho carbociclilo está sustituido con $-C(=Y')R^{16}$; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido anteriormente.

[**0127**] En otra realización de la presente invención, X^2 is



y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en las realizaciones anteriores.

[0128] En una realización de la presente invención, X^3 es H, $(CR^{23}R^{24})_pR^{12}$,-$(CR^{23}R^{24})_qNR11R^{12}$, -$(CR^{23}R^{24})_qOR^{12}$, -$(CR^{23}R^{24})_pC(O)NR^{11}R^{12}$, -$(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}C(O)R^{12}$,-$(CR^{23}R^{24})_pS(O)_2NR^{11}R^{12}$, y -$(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}S(O)_2R^{12}$; donde q es 2; p es 0, 1 ó 2; R^{23} y R^{24} son independientemente H o alquilo C1-C3; R^{11} de X^3 es H, alquilo C1-C6 o arilo; y R^{12} de X3 es H, alquilo C1-C6, arilo, carbociclilo, heterociclilo, o heteroarilo; y donde dicho alquilo, arilo, carbociclilo, heterociclilo, o heteroarilo de R^{11} y R^{12} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, CN, CF_3, -OCF_3, -NO_2, oxo, -Si(alquilo C1-C6), -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO2R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{21})_nOS(O)_2(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, -$(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, -$(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $S(O)_2(OR^{16})$, -$(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, -$(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21}; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[**0129**] En otra realización de la presente invención, X^3 es H, -$(CH_2)_pR^{12}$, o - $(CH_2)_qNR^{11}S(O)_2R^{12}$; donde q es 2; p es 0 ó 1; R^{12} de X^3 es H, alquilo C1-C6 o arilo; y R^{11} de X^3 es alquilo C1-C6; y donde dicho alquilo o arilo de R^{11} y R^{12} está opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más -OR^{16} grupos donde cada R^{16} es independientemente H o metilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0130] En otra realización de la presente invención, X^3 es -$(CH_2)_pR^{12}$ donde p es 0 ó 1 y R^{12} de X^3 es carbociclilo (por ejemplo, carbociclilo C3); y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

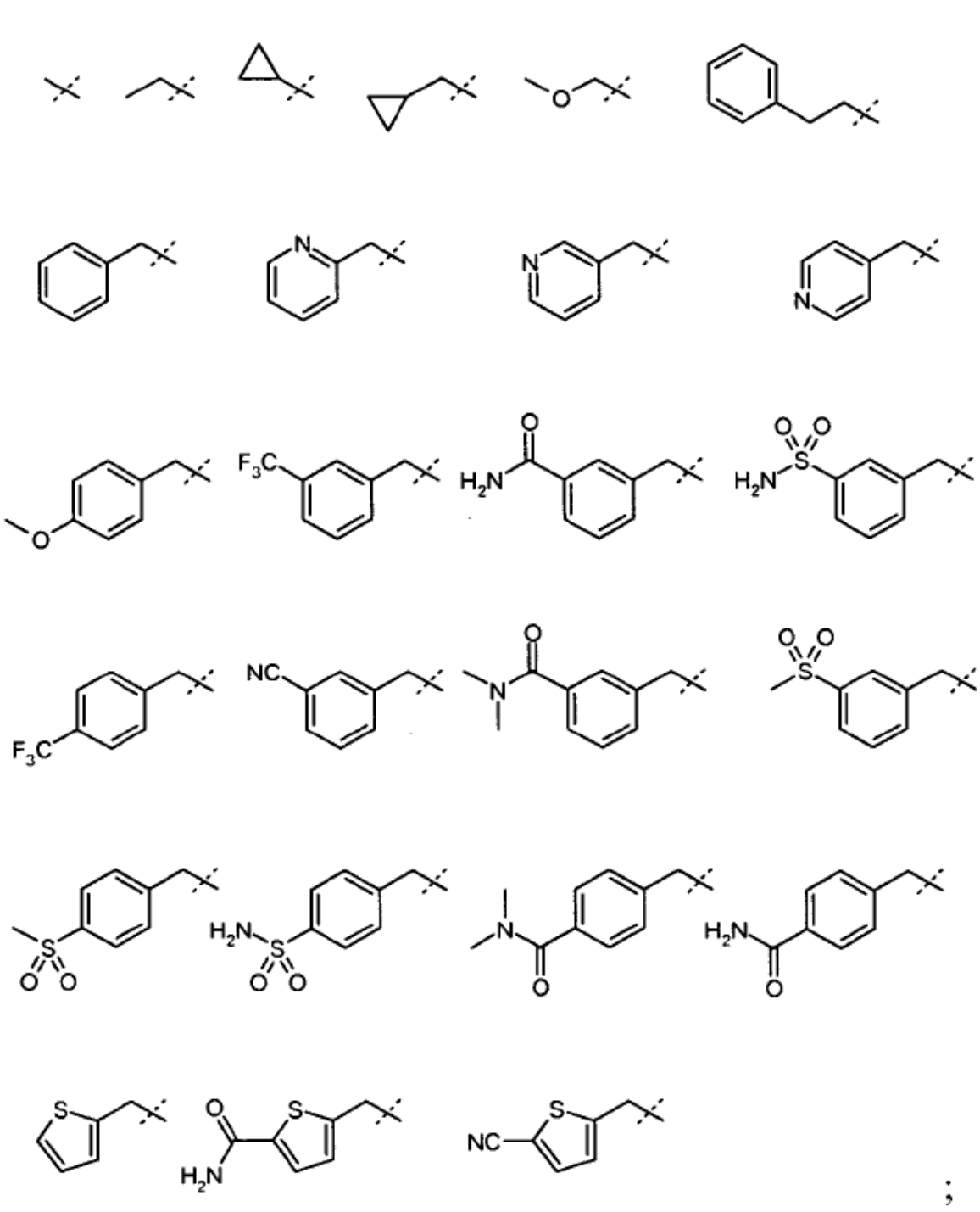
[0131] En otra realización de la presente invención, X^3 es H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, bencilo, -(CH_2)-pmetoxifenilo, -$(CH_2)_3OH$, -$(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$, o - $(CH_2)N(CH_2OH)SO_2CH_3$; y todas las otras variables tal como se han definido en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[**0132**] En otra realización de la presente invención, X^3 es H; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, la a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0133] En otra realización de la presente invención, X^3 es metilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

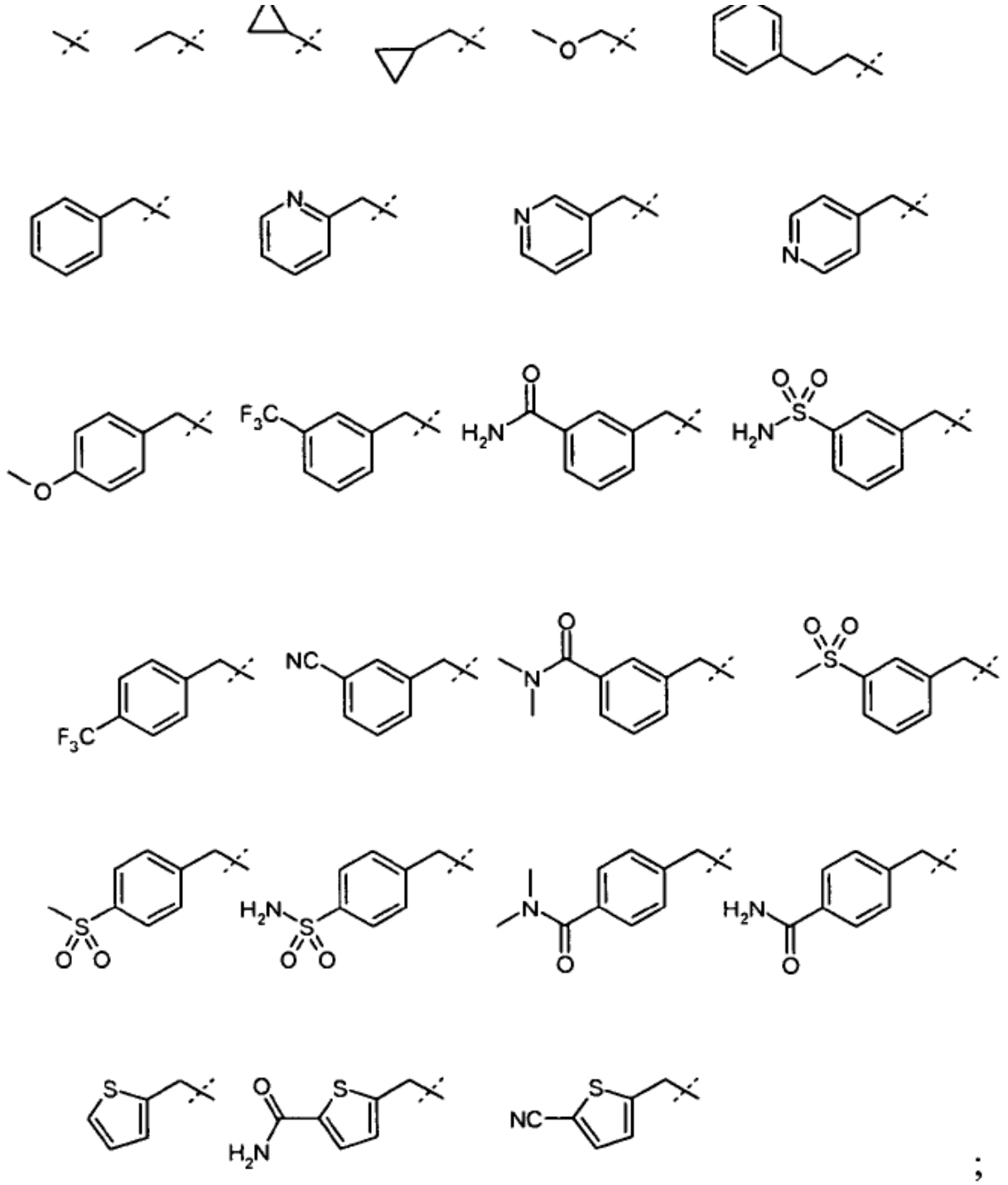
[**0134**] En otra realización de la presente invención, X^3 es etilo o ciclopropilo; y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0135] En otra realización de la presente invención, X^3 es



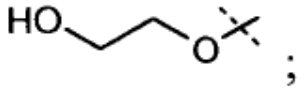
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, II-a a II-i, o III-a a III-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[**0136**] En otra realización de la presente invención, X^3 es



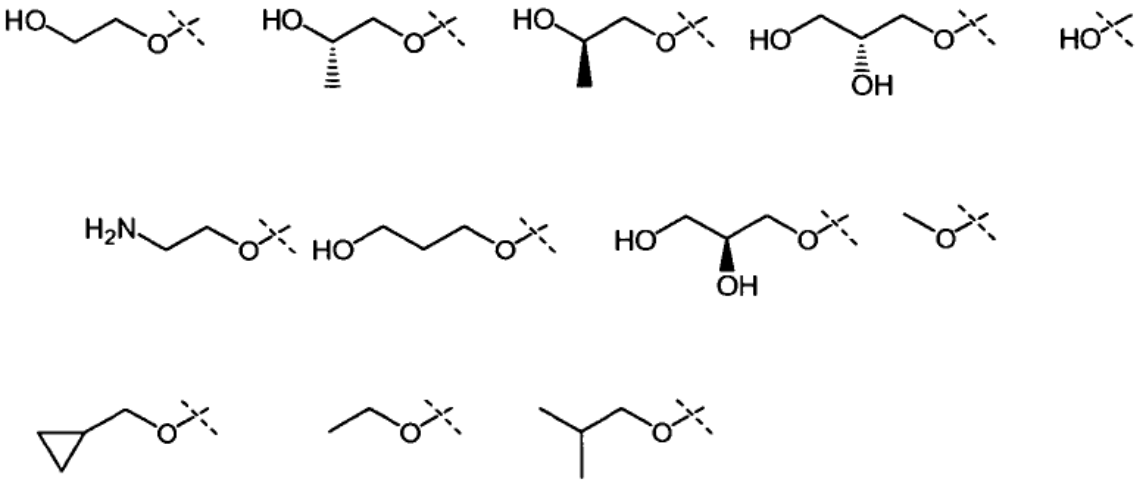
;

X^1=



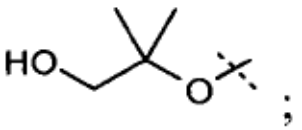
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, o II-a a II-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0137] En otra realización de la presente invención, X^3 es diferente de H, X1 es



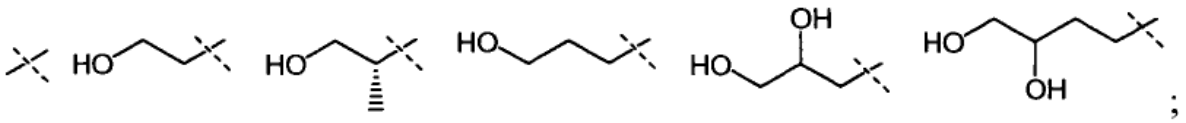
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, o II-a a II-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0138] En otra realización de la presente invención, X^3 es diferente de H, X^1 es



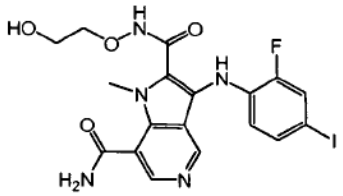
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, I-a a I-i, o II-a a II-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

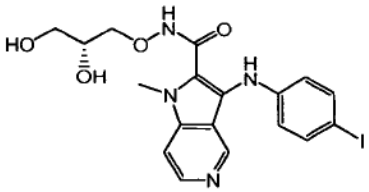
[0139] En otra realización de la presente invención, X^3 es diferente de H, X^1 es

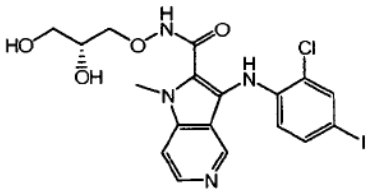


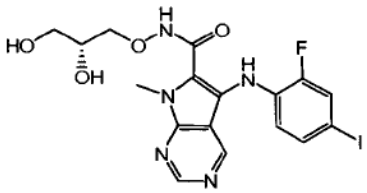
y todas las otras variables definidas en la Fórmula I, o I-a a I-i, o tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

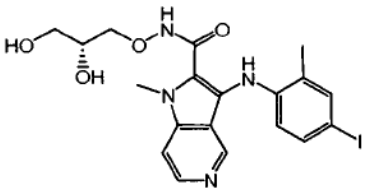
[0140] Otra realización de la presente invención incluye los compuestos descritos en los EJEMPLOS 5-19 y los compuestos siguientes:

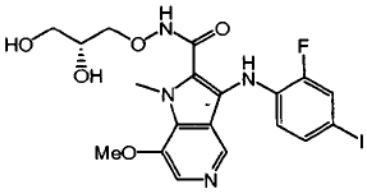


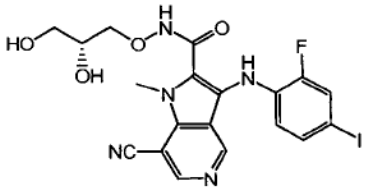


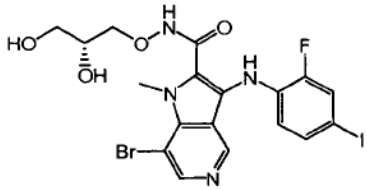


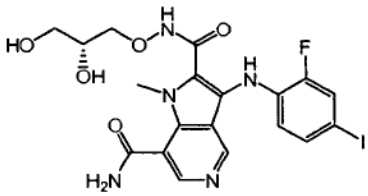


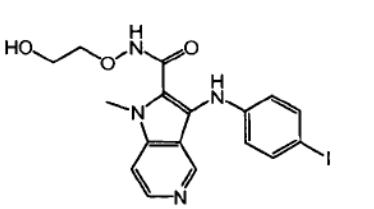


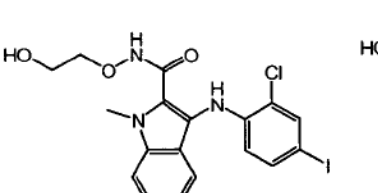


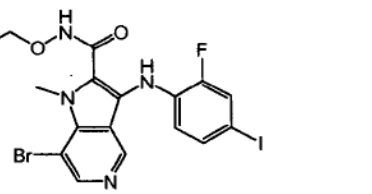


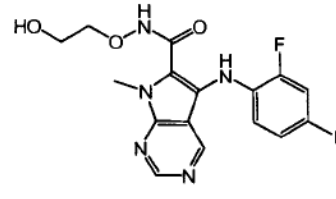


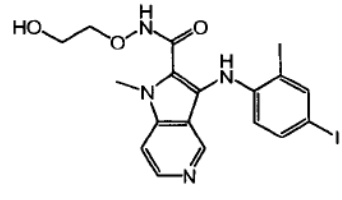


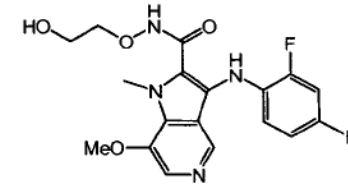


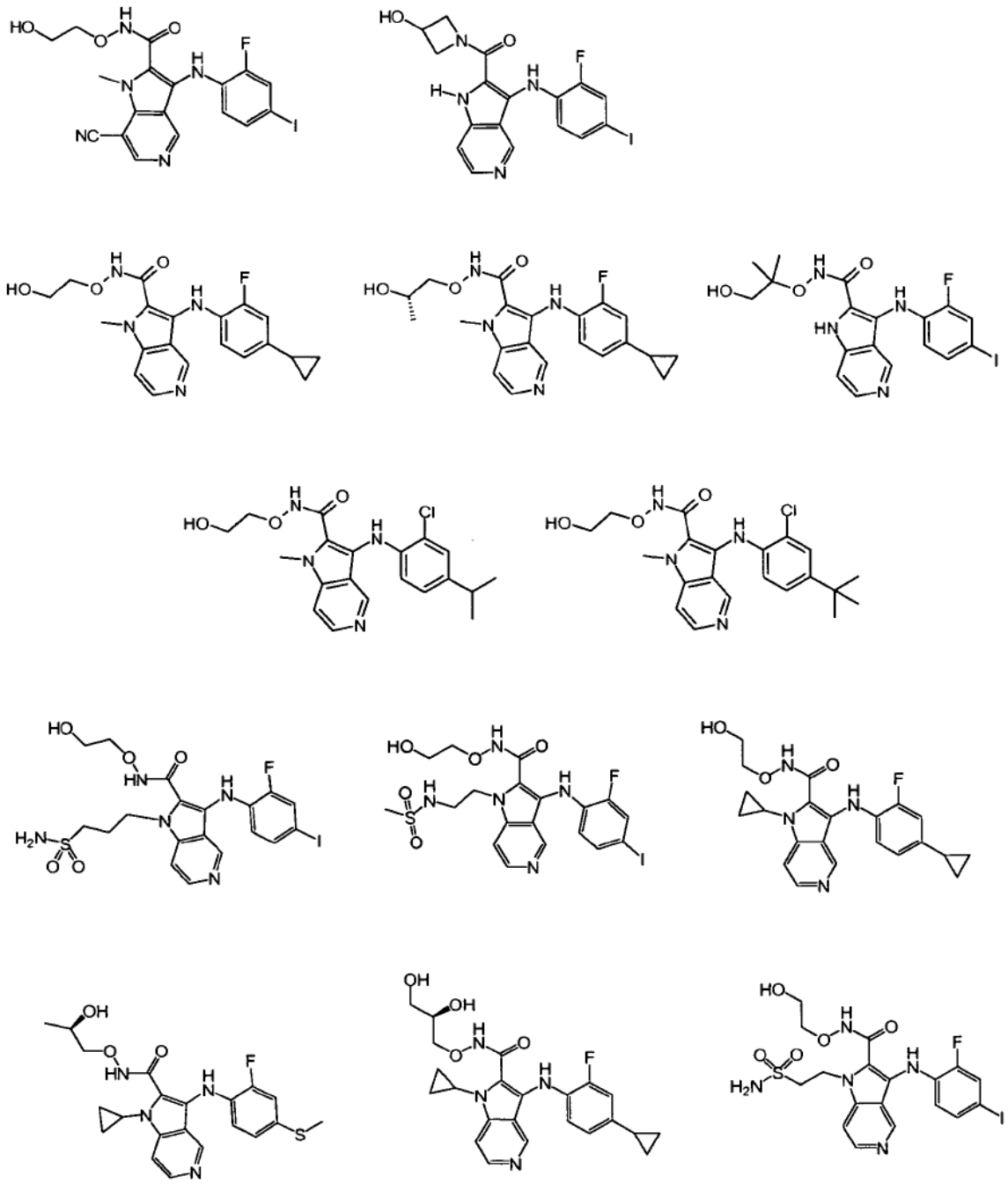










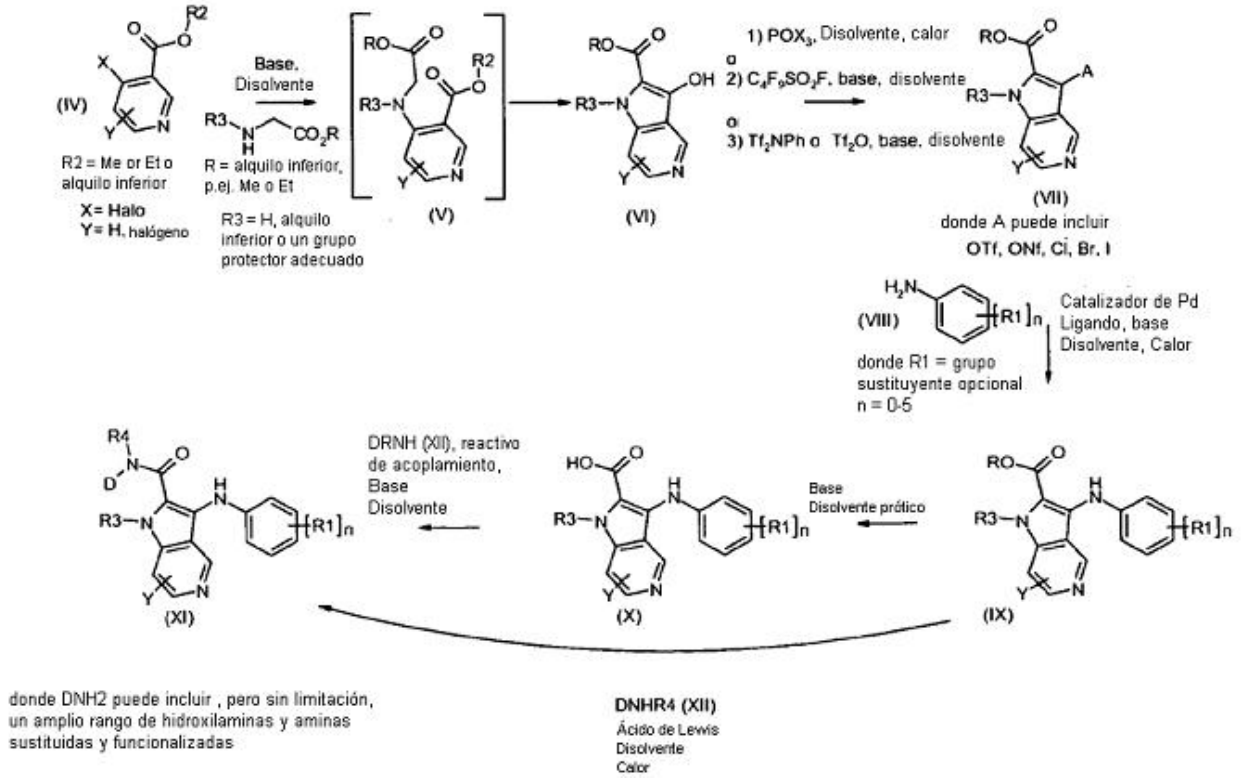


[0141] Preparación de los compuestos de Fórmula I

[**0142**] Los compuestos de azaindolilo de Fórmula I se preparán según los procedimienos descritos a continuación en los esquemas y ejemplos o mediante métodos conocidos en la técnica. Los materiales de partida y varios intermedios se pueden obtener de fuentes comerciales, prepararse de compuestos disponibles comercialmente o prepararse utilizando métodos sintéticos bien conocidos (por ejemplo, los descritos en WO02/06213, WO 03/077855 y WO03/077914).

[**0143**] Por ejemplo, los 5-azaindoles de Fórmula (I-b), (II-b) o (III-b) se pueden preparar utilizando las rutas sintéticas descritas en el esquema 1.

Esquema 1



[**0144**] Los compuestos de formula (IV) se pueden preparer utilizando métodos publicados descritos en la literatura. Pueden reaccionar con glicina o un derivado de glicina, tal como éster metílico o etílico de N-metil glicina en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o 1,2-dimetoxietano, a temperatura de -50°C a temperatura ambiente, para obtener compuestos de fórmula (VI). Alternativamente, los compuestos de fórmula general (IV) pueden reaccionar con glicina o derivado de glicina, tal como éster metílico o etílico de glicina en presencia de una base, tal como hidrogenocarbonato sódico en un disolvente, tal como etanol, a una temperatura de -20°C a 120°C para producir intermedios de fórmula (V). Los intermedios de fórmula (V) se pueden ciclar a continuación en presencia de una base, tal como epóxido sódico, en un disolvente, tal como etanol a una temperatura de -40°C a 120°C para producir compuestos de fórmula (VI).

[**0145**] Los compuestos de formula (VI) se pueden convertir en compuestos de fórmula (VII) mediante la reacción con un agente halogenante, tal como oxibromuro de fósforo, puro o en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura de temperatura ambiente a 140°C. Alternativamente, los compuestos de fórmula(VI) pueden reaccionar con fluoruro de nonafluorobutan sulfonilo en presencia de una base, tal como diisopropiloetiloamina, y un catalizador, tal como N,N-dimetil-4-aminopiridina, en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente, con N-feniltrifluorometanosulfonimida en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-dimetoxietano a una temperatura enter temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Además, los compuestos de fórmula (VI) se pueden tratar con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como piridina, en un disolvente, tal como diclorometano a una temperatura de -20°C a temperature amviente.

[0146] Los compuestos de formula (IX) se pueden obtener de los compuestos de formula (VII) mediante la reacción con una anilina de formula (VIII) (incorporando los sustituyentes apropiados R1), en presencia de un catalizador, tal como tris(dibenziloidenacetona) dipaladio (0) o acetato de paladio, una base, tal como fosfato de potasio, tert-butóxido de sodio, 1,8-diazabiciclo[5.4.1]undec-7-eno o carbonato de cesio, un ligando tal como 9,9'-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno,2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo,2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-(dimetoxi)bienilo o tri-butilfosfina en un disolventre adecuado, tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura delr eflujo del disolvente, o bajo radicación de microonadas a una temperatura de 70°C a 150°C. Los compuestos de

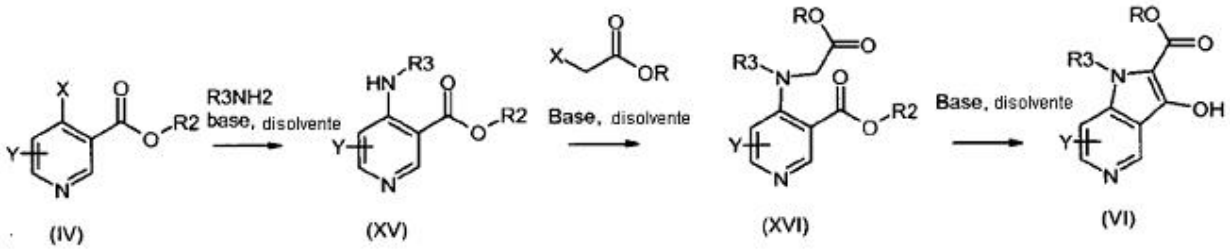
formula (X) se puede obtener de compuestos de fórmula (IX) mediante la reacción con una base, tal como hidróxido sódico en un disolvente próstico, tal como etanol o metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente a temperatura de reflujo.

[**0147]** Los compuestos de formula (X) pueden reaccionar con una hidroxilamina funcionalizada de fórmula (XII) (disponible comercialmente o preparada según el esquema 5) o una amina, y un agente acoplador adecuado, tal como hexafluoro-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida en presencia de N-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o diclorometano a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, para obtener los compuestos de fórmula(XI). Alternativamente, los compuestos de formula (XI) se pueden obtener directamente a partir de los compuestos de fórmula (IX) mediante la reacción con una amina o hidroxilamina DNHR en presencia de un ácido de Lewis, tal como trimetil aluminio en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.

[**0148]** El sustituyente R3 de los compuestos de fórmula general (XI) o cualquiera de los intermedios (VI) (VII) (IX) (X) se puede manipular en cualquier etapa de la síntesis. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (IX) en los que R3= H se pueden alquilar con un haluro de alquilo, tal como yodometano, utilizando una base, tal como carbonato de potasio, en un disolvente, tal como DMF a una temperatura desde 0°C a 120°C. En un ejemplo adicional, los compuestos de fórmula general (VII), donde R3 es H, se pueden anexar con grupos prtectores, tales como SEM (trimetilsilil etoxi), utilizando un agente alquilante, tal como cloruro de SEM, en un disolvente tal como DMF en presencia de una base, tal como hidruro sódico. Adicionalmente, los compuestos de fórmula general (XI), donde R3 es un grupo protector, tal como SEM, se pueden desproteger utilizando un reactivo, tal como fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente, tal como THF a una temperatura desde -20°C a 50°C para proporcionar los compuestos de fórmula (XI), donde R3 es H.

[**0149**] Los compuestos de fórmula general (VI) también se pueden preparar según el procedimiento mostrado en el Esquema 2.

Esquema 2

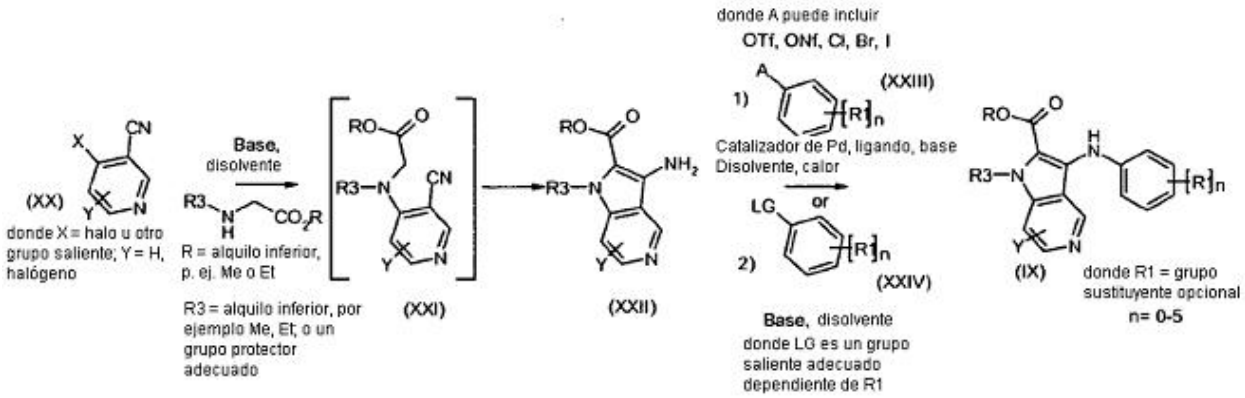


Y= H, halógeno

[**0150]** Los compuestos de fórmula general (IV) se puede preparar utilizando métodos publicados descritos en la literatura. Los compuestos de formula (IV) pueden reaccionar con aminas, tales como metilamina, en un disolvente, tal como etanol, a una temperatura de 0°C hasta reflujo para producir los intermedios de fórmula general (XV). Los compuestos de fórmula (XV) se pueden alquilar con acetatos de alquilo, tales como acetato de bromo tert-butilo, en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente, tal como DMF, para producir compuestos de fórmula general (XVI). La ciclación de compuestos de fórmula general (XVI) para producir los compuestos de fórmula general (VI) se puede conseguir utilizando una base, tal como tert-butóxido de sodio, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de -40°C hasta reflujo. Alternativamente, los compuestos de formula general (VI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula general (XV) utilizando más de un equivalente de una base y tiempos de reacción prolongados o temperaturas más elevadas.

[**0151**] Alternativamente, los compuestos de formula (IX) se pueden preparar según el Esquema 3.

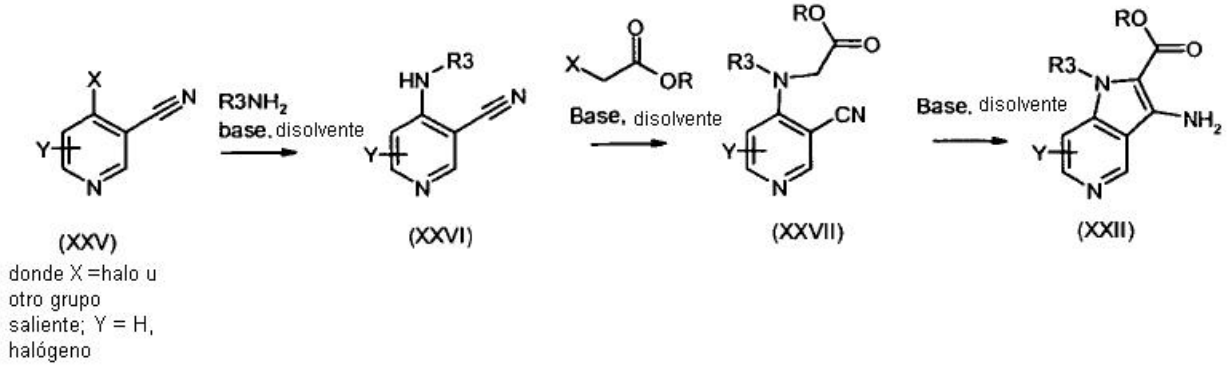
Esquema 3



[**0152**] Los compuestos de formula (XX) se pueden preparar utilizando los métodos publicados descritos en la literatura. Los compuestos de fórmula (XXII) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XX) utilizando los métodos descritos para la preparación de los compuestos de fórmula (VI) a partir de los compuestos de fórmula (IV) en el esquema 1. Los compuestos de fórmula (IX) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XXII) mediante la reacción con los compuestos de fórmula (XXIII) (incorporando los sustituyentes apropiados R1), utilizando métodos descritos para la preparación de los compuestos de fórmula (IX) a partir de los compuestos de fórmula (VII) en el esquema 1. Alternativamente, los compuestos de fórmula (IX) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XXII) mediante la reacción con los compuestos de fórmula (XXIV) (incorporando los sustituyentes apropiados R1), en presencia de iuna base, tal como hidruro sódico o hexametildisilazano litio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 150°C.

[**0153**] Los compuestos de formula general (XXII) también se pueden preparar según el esquema 4.

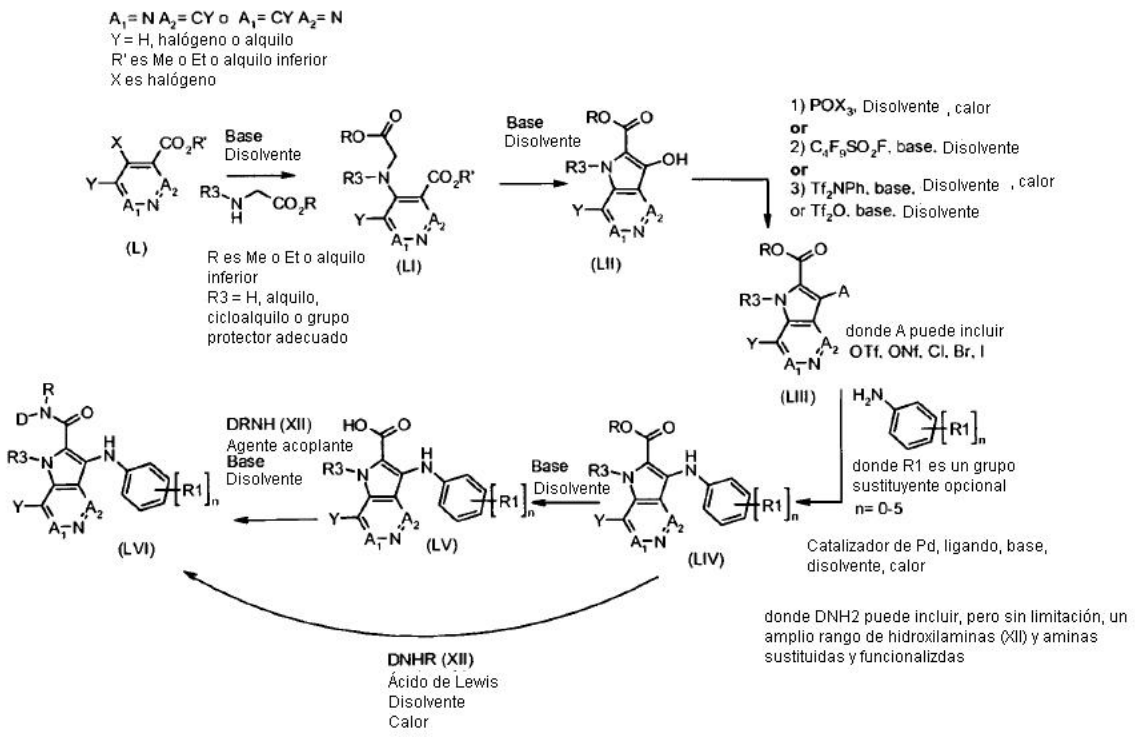
Esquema 4



[**0154**] Los compuestos de fórmula general (XXV) se pueden preparar utilizando métodos públicos descritos en la literatura. Los compuestos de formula (XXV) pueden reaccionar con aminas, tales como metilamina, en un disolvente, tal como etanol, a una temperatura desde 0°C hasta reflujo para producir intermedios de fórmula general (XXVI). Los compuestos de fórmula (XXVI) se pueden alquilar con acetatos de alquilo, tales como acetato de bromo tert-butilo, en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente, tal como DMF para producir compuestos de fórmula general (XXVII). Los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden ciclar para producir compuestos de fórmula general (XXII) utilizando una base, tal como tert-butóxido de sodio, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura desde -40°C hasta reflujo. Alternativamente, los compuestos de formula general (XXII) se pueden preparar directamente a partir de compuestos de fórmula general (XXVI) utilizando más de un equivalente de base y tiempos de reacción prolongados o temperaturas superiores.

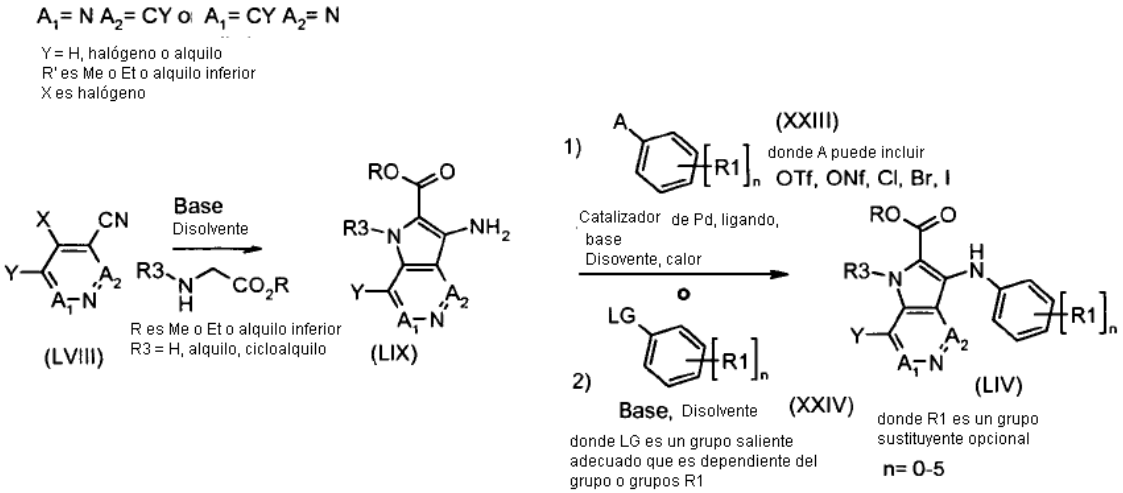
[**0155**] Las pirrol[2,3-d]piridazinas de fórmula I-h, II-h y III-h y las pirrolo[3,2-c]piridazinas de fórmula I-g, II-g, y IIIg se pueden preparar utilizando las rutas sintéticas descritas en el esquema 5.

Esquema 5



[**0156**] Los compuestos de formula (L) se pueden preparar según los métodos descritos en la literatura. Los compuestos de fórmula (LVI) se pueden obtener a partir de los compuestos de formula (L) utilizando métodos similares a los descritos para la preparación de los compuestos de formula (XI) a partir de los compuestos de fórmula (IV), tal como se muestra en el esquema 1. Alternativamente, los compuestos de formula (LIV) se pueden preparar según el esquema 6.

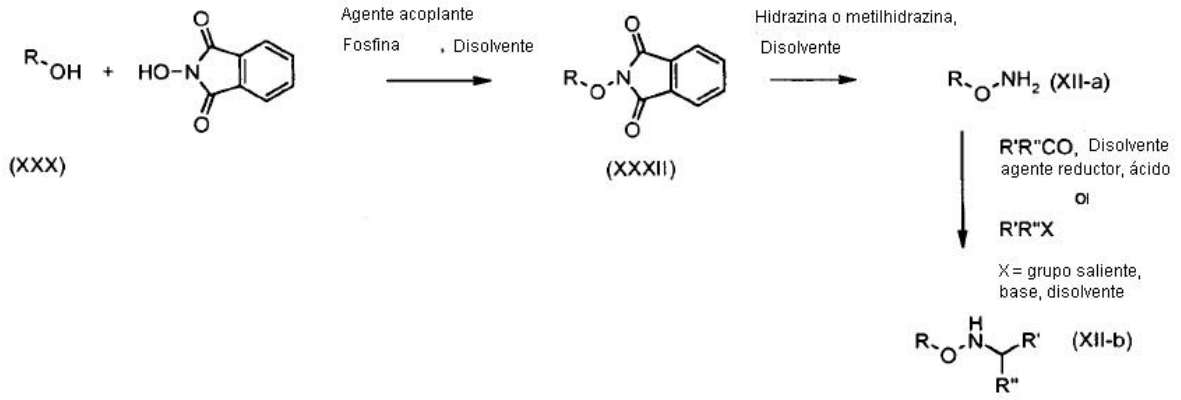
Esquema 6



[**0157**] Los compuestos de formula (LVIII) se pueden preparar utilizando métodos publicados descritos en la literatura. Los compuestos de fórmula general (LIV) se pueden preparar a partir de los compuestos de formula (LIX) utilizando métodos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (IX) a partir de los compuestos de fórmula (XX) en el esquema 3.

[**0158**] Las hidroxilaminas de fórmula (XII) se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura o la ruta sintética indicada en el esquema 7.

Esquema 7

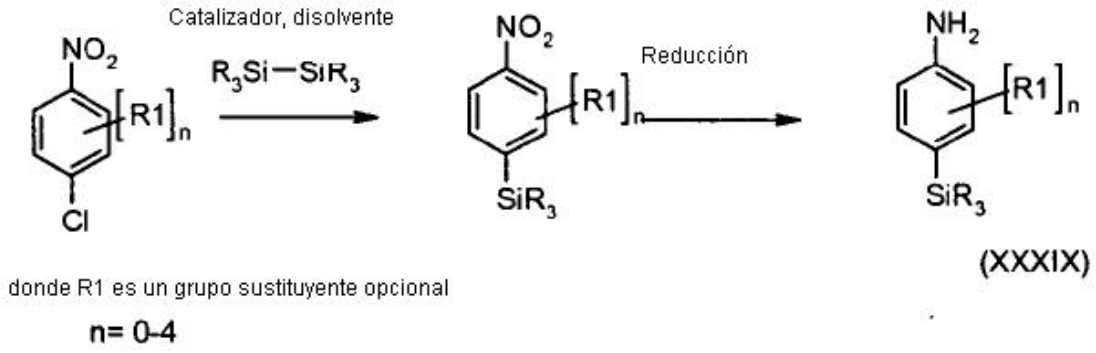


[**0159**] Los alcohols primaries o secundarios de fórmula general (XXX) se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura. Pueden reaccionar N-hidroxi ftalimida utilizando una fosfina, tal como trifenil fosfina y un agente de acoplamiento, tal como azodicarboxilato de dietilo para producir compuestos de fórmula general (XXXII).

[**0160**] Los compuestos de formula general (XXXII) se pueden desproteger utilizando hidrazina o metil hidrazina para proporcionar hidroxilaminas de fórmula general (XII-a). Los compuestos de fórmula (XII-a) se pueden modificar posteriormente mediante afinación reductora on aldehídos o cetonas utilizando un agente reductor, tal como triacetoxi borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, o borano-piridina, en un disolvente, tal como dicloroetano a una temperatura desde temperatura ambiente a reflujo. Además, los compuestos de formula (XII-a) se pueden modificar posteriormente mediante alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometan, para producir hidroxilaminas de fórmula general (XII-b).

[**0161**] Las anilinas de fórmula general (XXXIX) utilizadas en reacciones de acoplamiento cruzado descritas anteriormente se pueden preparer mediante la utilización de métodos descritos en la literatura o según el esquema 8.

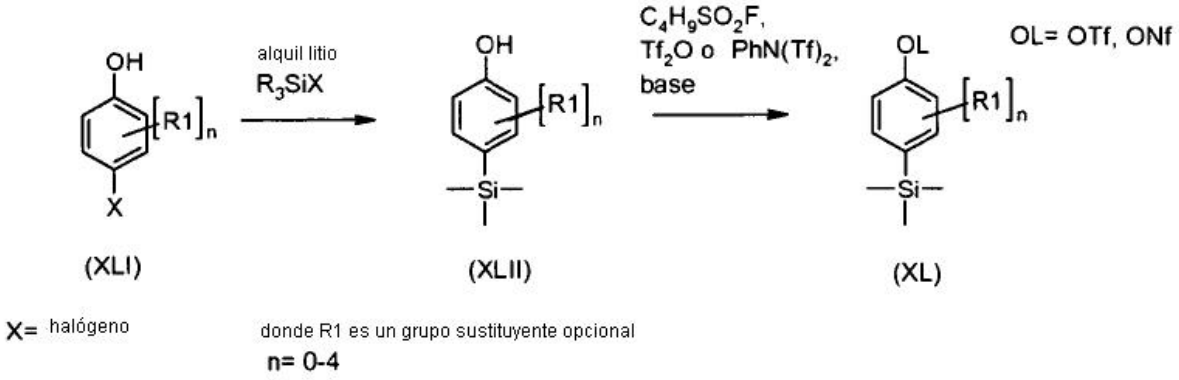
Esquema 8



[**0162]** El 4-cloro-nitro benceno sustituido puede reaccionar con hexametildisilano en un disolvente, tal como xileno, utilizando un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo. El grupo nitro se puede reducir utilizando métodos descritos en la literature, tales como una reacción bajo una atmósfera de hidrógeno, a una presión de 1 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador, tal como paladio o carbono, y en un disolvente, tal como etanol o acetato de etilo a temperatura ambiente.

[**0163**] Los ésteres de trifluorometanosulfonilo de fórmula general (XL) utilizados en reacciones de acoplamiento acruzado descritas anteriormente se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura o según el esquema 9.

Esquema 9



[**0164**] Los halofenoles de estructura general (XLI) pueden reaccionar con dos equivalentes de reactivos alquil litio, tales como n-butil litio, en un disolvente, tal como THF, seguido de la desactivación de la reacción con haluro de trialquilsililo, tal como cloruro de trimetilsililo para producir trialquilsilil fenoles (XLII). Los trialquilsilil fenoles pueden reaccionar posteriormente utilizando procedimientos de la literatura para producir trifluorometano, sulfonatos o nonaflatos de estructura general (XL).

[**0165**] Se entenderá que cuando existen grupos funcionales apropiados, los compuestos de fórmula (I), (II), (III) o cualquier intermedio utilizado en su preparación se puede derivar posteriormente mediante uno o más métodos sintéticos que utilizan reacciones de sustitución, oxidación, reducción o separación. Las estrategias de sustitución particular incluyen alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y procedimientos de acoplamiento.

[**0166**] Por ejemplo, os grupos de bromuro o cloruro de arilo se pueden convertir en yoduros de arilo utilizando la reacción de Finkelstein que utiliza una fuente de yoduro, tal como yoduro de sodio, un catalizador, tal como yoduro de cobre y un ligando, tal como trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexan diamina en un disolvente, tal como 1,4-dioxano, y calentando la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Los aril trialquilsilanos se pueden convertir a yoduros de arilo mediante el tratamiento del silano con una fuente de yoduro, tal como monocloruro de yodo en un disolvente, tal como diclorometano con o sin ácido de Lewis, tal como tetrafluoroborato de plata a una temperatura de -40°C hasta reflujo.

[**0167]** En un ejemplo adicional, los grupos NH de indol se pueden alquilar utilizando un haluro de alquilo, tal como bromuro de bencilo, una base, tal como carbonato de potasio yun disolvente, tal como DMF a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 80°C.

[**0168**] En un ejemplo adicional, los grupos amina primaria ($-NH_2$) se pueden alquilar utilizando un proceso de alquilación reductora que emplea un aldehído o una cetona y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo 1,2-dicloroetano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético alrededor de temperatura ambiente. Los grupo amina secundaria (-NH-) se pueden alquilar de manera similar utilizando un aldehído.

[**0169**] En un ejemplo adicional, los grupos amina primaria o amina secundaria se pueden convertir en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') mediante acilación. La acilación se puede conseguir mediante la reacción con un cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como

diclorometano, o mediante reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente acoplante adecuado, tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. De manera similar, los grupos amina se pueden convertir en grupos sulfonamida (-$NHSO_2R$' o -NR"SO_2R') mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo adecuado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los grupos amina primaria o secundaria se pueden convertir en grupos urea (-NHCONR'R" o -NRCONR'R") mediante la reacción con un isocianato apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

[**0170**] Se puede obtener una amina (-NH_2) mediante la reducción de un grupo nitro (-NO_2), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono, en un disolvente, tal como, acetato de etilo o un alcohol por ejemplo metanol. Alternativamente, la transformación se puede llevar a cabo mediante reducción química utilizando, por ejemplo, un metal, por ejemplo estaño o hierro, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico.

[**0171**] En un ejemplo adicional, se pueden obtener grupos amina (-CH_2NH_2) mediante la reducción de nitrilos (-CN), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono, o níquel Raney, en un disolvente, tal como un éter, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura desde -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

[**0172**] En un ejemplo adicional, los grupos amina (-NH_2) se pueden obtener a partir de grupos ácido carboxílico (-CO_2H) mediante la conversión en la correspondiente reestrcuturación Curtius de la acil azida (-CON_3) y la hidrólisis del isocianato resultante (-N=C=O).

[**0173**] Los grupos aldehido (-CHO) se pueden convertir en grupos amina (-CH2NR'R")) mediante aminación reductora utilizando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesrio, en presencia de un ácido, tal como ácido acético alrededor de temperatura ambiente.

[**0174**] En un ejemplo adicional, los grupos aldehído se pueden convertir en grupos alquenilo (-CH=CHR') mediante la utilización de la reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons utilizando un fosforano o fosfonato adecuado bajo condiciones estándar conocidas por los expertos en la materia.

[**0175**] Los grupos aldehído se pueden obtener mediante la reducción de grupos éster (tales como - CO2Et) o nitrilos (-CN) utilizando hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Alternativamente, los grupos aldehído se pueden obtener mediante la oxidación de grupos alcohol utilizando cualquier agente oxidante adecuado conocido por los expertos en la materia.

[**0176**] Los grupos éster (-CO_2R') se pueden convertir en el correspondiente grupo ácido (-CO_2H) mediante una hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza del R. Si el R es t-butilo, la hidrólisis catalizada por ácido se puede conseguir por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o mediante el tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico en un disolvente acuoso.

[**0177**] Los grupos ácido carboxílico (-CO_2H) se pueden convertir en amidas (CONHR' o - CONR'R") mediante la reacción con una amina apropiada en presencia de un agente acoplante adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

[**0178**] En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos se pueden alargar en un carbono (es decir, - CO_2H a -CH_2CO_2H) mediante la conversión al correspondiente cloruro de ácido (-COCl) seguido de la síntesis de Arndt-Eistert.

[**0179**] En un ejemplo adicional, los grupos -OH se pueden generar a partir del correspondiente éster (por ejemplo -CO_2R'), o aldehído (-CHO) mediante reducción, utilizando por ejemplo un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio en dietil éter o tetrahidrofurano, o borohidruro de sodio en un disolvente, tal como metanol. Alternativamente, un alcohol se puede preparar mediante la reducción del correspondiente ácido (-CO_2H), utilizando por ejemplo hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, o utilizando borano en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

[0180] Los grupos alcohol se pueden convertir en grupos salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfoniloxi, tales como un alquilsulfoniloxi, por ejemplo trifluorometilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo p-toluensulfoniloxi utilizando codiciones conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, un alcohol puede

reaccionar con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano) para producir el correspondiente cloruro. También se puede utilizar una base (por ejemplo trietilamina) en la reacción.

[**0181**] En otro ejemplo, los grupos alcohol, fenol o amida se pueden alquilar acoplando un fenol o una amida con un alcohol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina y un activador, tal como dietil-, diisopropil, o dimetilazodicarboxilato. Alternativamente, la alquilación se pueden conseguir mediante desprotonación utilizando una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio seguido de la posterior adición de un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo.

[**0182**] Los sustituyentes halógenos aromáticos en los compuestos se pueden someter a un intercambio de halógeno-metal mediante el tratamiento con una base, por ejemplo, una base de litio, tal como n-butilo o t-butil litio, opcionalmente a baja temperatura, por ejemplo alrededor de -78°C, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y a continuación se desactiva la reacción con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. De este modo, por ejemplo, se puede introducir un grupo formilo utilizando N,N-dimetiloformamid como electrófilo. Los sustiuentes halógenos aromáticos se pueden someter alternativamente a reacciones catalizadas por metales (por ejemplo, paladio o cobre) para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heterarilo, alquenilo, alquinilo, tio- o amino. Los procedimientos adecuados que se pueden utilizar incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

[**0183**] Los sustituyentes halógenos aromáticos también pueden experimentar un desplazamiento nucleofílico después de la reacción con un nucleófilo apropiado, tal como una amina o un alcohol. De manera ventajosa, dicha reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada en presencia de radiación de microondas.

[**0184**] Los compuestos de la presente invención se analizan por su capacida dde inhibir la actividad de MEK y la activación (ensayos primarios) y por sus efectos biológicos en las células en crecimiento (ensayos secundarios) tal como se describe a continuación. Los compuestos que tienen una IC50 inferior a 5 μM (más preferiblemente inferior a 5 μM, incluso más preferiblemente inferior a 1 μM, lo más preferible inferior a 0,5 μM) en el ensayo de actividad de MEK del Ejemplo 1a o 1b, una IC50 inferior a 5 μM (más preferiblemente inferior a 0,1 μM, lo más preferible inferior a 0,01 μM) en el ensayo de activación de MEK del ejemplo 2, EC50 inferior a 10 μM (más preferiblemente inferior a 5 μM, lo más preferible inferior a 0,5 μM) en el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 3, y/o EC50 inferior a 10 μM (más preferiblemente inferior a 1 μM, lo más preferible inferior a 0,1 μM) en el ensayo de fosforilación de ERKv del ejemplo 4, son útiles como inhibidores de MEK.

[0**185**] La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en la presente invención. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormar o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). Las presentes composiciones son también útiles para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

[**0186**] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar una enfermedad autoinmune, un trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, humano). Entre los ejemplos de dichas enfermedades/trastornos se incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad de riñón poliquístico, insuficiencia cardiaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo del transplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardiaca, rechazo del transplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático, e infecciones virales, tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr virus (EBV). El dolor crónico, para los objetivos de la presente invención, incluye, pero sin limitación, dolor idiopático y dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia, hipotiroidismo, inflamación, artritis, y dolor después de las operaciones. El dolor neuropático se asocia con numerosas condiciones que incluyen, pero sin limitación, inflamación, dolor después de las operaciones, dolor del miembro fantasma, dolor de trasero, gota, neuralgia trigeminal, dolor herpético o postherpético agudo, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión tisular, amputación de extremidades, dolor de artritis y lesión nerviosa enter el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

[**0187**] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes) en un mamífero (por ejemplo, humano).

[**0188**] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, humano).

[**0189**] La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo o una composición de los mismos para utilizar en la inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). También se incluye en la presente invención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos para utilizar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano).

[**0190**] La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como los descritos en la presente invención para utilizar en la inhibición de crecimiento celular anormal o el tratamiento de un trastorno hiperpoliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). La presente invención también incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en la presente invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano).

[**0191**] La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvates y sales del mismo) o una composición de los mismos, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico para utilizar en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamifero (por ejemplo, humano). Ejemplos de dichas enfermedades/trastornos incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones de la diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad renal poliquística, insuficiencia cardiaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo del transplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardiaca, rechazo del transplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático e infecciones virales, tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr virus (EBV).

[**0192**] La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico para utilizar en el tratamiento de la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, humano).

[**0193**] La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, y que comprende opcionalmente además a segundo agente terapéutico para utilizar en la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, humano).

[**0194**] La presente invención incluye los presentes compuestos para utilizaren el diagnóstico o tratamiento in vitro, in situ, e in vivo de células de mamíferos, organismos o condiciones patológicas asociadas.

[0195] También se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de eliminar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, la presente invención se refiere además a una cantidad de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de células anormales al tratamiento con radiación para utilizar en la sensibilización de células anormales en un mamífero (por ejemplo, humano) al tratamiento con radiación.

[**0196**] La admisnitración de los compuestos de la presente invención (de aquí en adelante “el compuesto compuestos activos” se puede realizar mediante cualquier método que permita la liberación de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, por inhalación y administración rectal.

[**0197**] La cantidad del compuesto activo admisnitrado dependerá del sujeto en tratamiento, la gravedad del trastorno o condición, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico. Sin embargo, una

dosis eficaz en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un humano de 70 kg, esto representaría aproximadamente de 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuado, mientras que en otros casos se pueden utilizar incluso dosis más grandes sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis más grandes se dividan primero en diversas dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

[**0198**] El compuesto activo se puede aplicar como terapia única o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o antiinflamatorios, por ejemplo los descritos en la presente invención. Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir mediante una dosificación simultánea, secuencia o separada de los componentes individuales del tratamiento.

[**0199**] La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la admisntiración oral como un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación prolongada, solución, suspensión, para inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión estériles, para la administración tópica como pomada o crema o para la administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis exactas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutica convencional y un compuesto según la presente invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

[**0200**] Las formas de admisnitración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensions de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa acuosas. Dichas formas de dosificación, si se desea, se pueden tamponar de manera adecuasa.

[**0201**] Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenadores inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo, para la administración oral, se pueden utilizar comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos sílicetos complejos y con agentes de unión, tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son útiles a menudo útiles para la obtención de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden utilizar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen la lactosa y polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo en las mismas se pueden combinar con varios agentes edulcorantes o aromaizantes, materiales coloreantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

[**0202**] Los métodos de preparación de varias composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los experos en la materia. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15.sup.th Edition (1975).

EJEMPLOS

Abreviaturas

[**0203**]
DBU 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno
DCM Diclorometano
DIPEA Diisopropiletilamina
DMAP 4-Dimetilaminopiridina
DMF Dimetilformamida
EDCI 1-Etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
HCl ácido clorhídrico
HOBt 1-Hidroxibenzotriazol
HM-N aislada® HM-N es una forma modificada de tierra de diatomeas que pueden absorber de manera eficiente muestras acuosas
IMS Alcohol metilado industrial
MeOH Metanol
$NaHCO_3$ Bicarbonato de sodio
NaOH Hidróxido de sodio
NH_3 Amoniaco

Pd_2dba_3 Tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Si-PPC Cartucho para cromatografía "flash" de sílice preenvasado: Isolute® SPE, Biotage SNAP ® o ISCO Redisep®
Si-SPE Cartucho para cromatografía "flash" de sílice Isolute® preenvasado
THF Tetrahidrofurano
Xantphos 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

[**0204**] Condiciones experimentales generales

[**0205**] Se registraron espectros RMN de ^1H a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Varian Unity Inova (400MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: br = señal amplia, s = singulete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete.

[0206] Los experimentos con Cromatografía Líquida de Alta – Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (RT) y masa de iones asociados se realizaron utilizando uno de los siguientes métodos.

[0207] Método. A: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Aguas Micromass ZQ unido a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con un detector con dispositivo de dyodos. Se utiliza una columna Higgins Clipeus 5 micras C18 100 x 3,0mm y una velocidad de flujo de 1 ml/ minuto. El sistema inicial de disolventes fue un 95% agua que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente A) y acetronitrilo al 5% que contenía ácido f´romico al 0,1% (disolvente B) para el primer minuto seguido de un gradiente de hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 5 minutos más.

[**0208**] Método B: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Aguas Platform LC unido a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con un detector con dispositivo de dyodos y 100 automuestreadores en posición utilizando una columna Phenomenex Luna C 18 (2) 30 x 4,6mm y una velocidad de fljo de 2 ml/minuto. El sistema de disolventes fue de 95% de disolvente A y 5% de disolvente B para los primeros 0,50 minutos seguido de un gradiente de hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 0,5 minutos más.

[**0209**] Método C: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cromatografía líquida Agilent Technologies unido a un sistema LC Agilent Technologies Series 1200 con un detector con dispositivo de dyodos utilizando una columna Zorbax 1,8 micras SB-C 18 30 x 2,1 mm con una velocidad de flujo de 1,5 ml/minuto. El sistema inicial de disolventes fue de 95% de agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente B), seguido de un gradiente hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante 1,5 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 1 minuto más.

[**0210**] Método D: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo PE Sciex API 150 EX unido a un sistema LC Shimadzu LC-10AD con un detector con dispositivo de dyodos y 225 automuestreadores en posición utilizando una columna Kromasil C18 50 x 4,6mm y una velocidad de flujo de 3 ml/minuto. El sistema de disolventes fue un gradiente empezando cun agua al 100% con TFA al 0,05% (disolvente A) y 0% de acetronitrilo con TFA al 0,0375% (disolvente B), subiendo hasta un 10% de disolvente A y un 90% de disolvente B durante 4 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 0,5 minutos más.

[0**211**] Se llevaron a cabo experimentos con microonadas utilizando un Personal Chemistry Emrys Initiator™ o Optimizer™, que utiliza un resonador de modo individual y un ajuste de campo dinámico, produciendo ambos reproducibilidad y control. Se puede conseguir una temperatura de 40-250°C y alcanzar presiones de hasta 20 bar.

[**0212**] Método E: Los experimentos se realizaron en en un espectrómetro de masas con cromatografía líquida Agilent Technologies unido a un sistema LC Agilent Technologies Series 1200 con un detector con dispositivo de dyodos utilizando una columna Zorbax 1,8 micras SB-C 18 30 x 2,1 mm con una velocidad de flujo de 0,6 ml/minuto. El sistema inicial de disolventes fue de 95% de agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente A) y 5% de acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente B), seguido de un gradiente hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante 9,0 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 1 minuto más.

[0213] EJEMPLO 1a Ensayo de MEK (Ensayo de actividad de MEK)

[**0214**] Se utiliza MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática a una concentración final en el ensayo de quinasa de 62,5 nM.

[**0215**] El ensayo se realiza durante 30 minutos en presencia de ATP 50 μM utilizando GST-ERK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a aloficocianina (XL665) y un anticuerpo de ERK anti-fosfo (Thr202/Tyr204) conjugado a criptato de europio. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 fosforilada por duplicado en Thr202 y Tyr204. Cuando ambos anticuerpos están unidos a ERK1 (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energia desde el criptato a la aloficocianina tiene lugar después de la excitación a 340nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

[0216] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[**0217**] La IC50 se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC50 se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[**0218**] EJEMPLO 1b Ensayo de MEK Assay (ensayo de actividad de MEK)

[**0219**] Se utiliza MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática a una concentración final en el ensayo de quinasa de 15 nM.

[**0220**] El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 50 μM utilizando GST-ERK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a aloficocianina (XL665) y un anticuerpo de ERK anti-fosfo (Thr202/Tyr204) conjugado a criptato de europio. Estos se utilizan a una concentración final de 4 μg/ml y 0,84 μg/ml, respectivamente. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 fosforilada por duplicado en Thr202 y Tyr204. Cuando ambos anticuerpos están unidos a ERK1 (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energia desde el criptato a la aloficocianina tiene lugar después de la excitación a 340 nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

[**0221**] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[**0222**] La IC_{50} se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC_{50} se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[**0223**] Los compuestos de los ejemplos 5-19, 23-34, 36-65, y 68-71 mostraron una IC_{50} inferior a 5 μM en el ensayo descrito en cualquiera de los ejemplos 1a o 1b.

[**0224**] EJEMPLO 2 Ensayo bRaf (ensayo de activación MEK)

[**0225**] Se utiliza bRaf mutante activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática

[**0226**] El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 200 μM utilizando GST-MEK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a aloficocianina (XL665) y un anticuerpo de MEK anti-fosfo (Ser217/Ser221) conjugado a criptato de europio. El anticuerpo anti-fosfo reconoce MEK fosforilada por duplicado en Ser217 y Ser221 o fosforilada únicamente en Ser217. Cuando ambos anticuerpos están unidos a MEK (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energia desde el criptato a la aloficocianina tiene lugar después de la excitación a 340 nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

[**0227**] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[**0228**] La IC50 se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC50 se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[**0229**] En este ensayo, los compuestos de los ejemplos 5-6 mostraron una IC50 inferior a 5 μM.

[**0230**] EJEMPLO 3 Ensayo de proliferación celular

[**0231**] Los compuestos se analizan en un ensayo de proliferación celular utilizando las siguientes líneas celulares:

[**0232**] Carcinoma colorectal humano HCT116 (ATCC)

[**0233**] Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

[**0234**] Ambas líneas celulares se mantienen en un medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) complementado con FCS al 10% a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO_2.

[**0235**] Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83%. Las células se desarrollan durante 72 horas más y se añade a cada pocillo un volumen igual de reactivo CellTiter-Glo (Promega). Esto lisa las células y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP liberado (y por tanto proporcional al número de células en el pocillo) que se puede detectar utilizando un luminómetro multipocillo.

[**0236**] La EC_{50} se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC_{50} se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[**0237**] En este ensayo, los compuestos de los ejemplos 5-8, 10-11, 13, 15-16, 23-27, 31, 33, 36-49, 54, 56-59, 61 y 63-65 mostraron una EC_{50} inferior a 10 μM en cualquiera de las líneas celulares.

[0**238**] EJEMPLO 4 Ensayo basado en células fosfo-ERK

[**0239**] Los compuestos se analizan en un ELISA basado en células fosfo-ERK utilizando las siguientes líneas celulares:

[**0240**] Carcinoma colorrectal humano HCT116 (ATCC)

[**0241**] Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

[**0242**] Ambas líneas celulares se mantienen en un medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) complementado con FCS al 10% a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO_2.

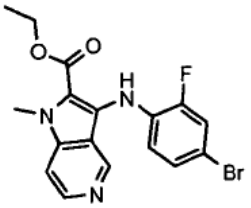
[**0243**] Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83%. Las células se desarrollan durante 2h ó 24 h más, se fijan con formaldehído (2% final) y se permeabilizan con metanol. Después de bloquearlas con BSA al 3%-TBST, las células fijadas se incuban con un anticuerpo primario (ERK de conejo anti-fosfo) durante la noche a 4°C. Las células se incuban con yoduro de propidio (colorante fluorescente de ADN) y la detección de p-ERK celular se realiza utilizando un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado al colorante fluorescente Alexa Fluor 488 (Molecular probes). La fluorescencia se analiza utilizando el Acumen Explorer (TTP Labtech), un citómetro de microplacas de rastreo por láser y la señal de Alexa Fluor 488 se normaliza a la señal de PI (proporcional al número de células).

[**0244**] La EC50 se define como la concentración a la cual un compuesto determinado consigue una señal a medio camino entre la línea base y la respuesta máxima. Los valores de EC50 se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

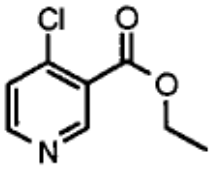
[**0245**] En este ensayo, los compuestos de los ejemplos 5-8, 10-11, 13, 15-17, 23-31, 33, 34, 36-50, 54, 56-59 y 61-65 mostraron una EC50 inferior a 10 μM en cualquiera de las líneas celulares.

[**0246**] SÍNTESIS DE NÚCLEOS DE AZA-INDOLILO

[**0247**] Éster etílico del ácido 3-(4-Bromo-2-fluoro-feniloamino-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

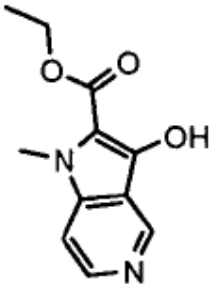


0248] Etapa 1: 4-cloro-nicotinato de etilo



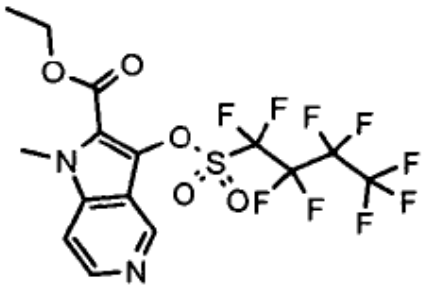
[0249] Se calentó una suspensión de ácido 4-cloro-nicotínico (3,0 g, 19,0 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) bajo reflujo durante 90 minutos. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se concentró a sequedad y a continuación formó un azeótropo con tolueno (2 x 50 ml) para producir un sólido. El sólido resultante se añadió por partes a una solución enfriada (0°C) de etanol (25 ml) y DIPEA (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación se concentró al vacío antes de añadir agua (75 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, a continuación se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite marrón (3,3 g, 94%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) 9,03 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,4 Hz, 0,5 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

[**0250]** Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-Hidroxi-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0251**] A una solución agitada de 4-cloro-nicotinato de etilo (2,05 g, 11,0 mmol) y clorhidrato del éster etílico de sarcosina (4,75 g, 30,9 mmol) en DMF anhidro (40 ml), bajo atmósfera de argón, se añadió hidruro de sodio (59,6 mmol, 60% en aceite en dispersión, 2,39 g) por partes durante 20 minutos. Al completar la adición, la mezcla se calentó a 80°C durante 1,5 horas. A continuación, se añadió carbonato de potasio (1,52 g, 11,0 mmol) y la mezcña se calentó durante 2 horas adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua (50 ml) y posteriormente se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se separó ente acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron, la fase acuosa se enfrió hasta 0°C y el pH se ajustó a 7 mediante la adición de HCl concentrado. La fase acuosa se dejó desarrollar durante la noche y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C paa producir un sólido blanco (700 mg, 15%). LCMS (método B): RT = 1,82 min, M+H+ = 221.

[**0252**] Etapa 3: Éster etílico del ácido 1-Metil-3-(nonafluorobutan-1-sulfonilooxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

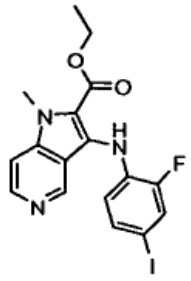


[**0253**] A una solución agitada de éster etílico del ácido 3-hidroxi-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxilico (695 mg, 3,16 mmol) y DMAP (19 mg, 0,16 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C, se añadió DIPEA (1,35 ml, 7,58 mmol) y fluoruro de nonafluorobutilsulfonilo (0,74 ml, 4,10 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se filtró y se evaporó para producir un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, pentano: acetato de etilo, gradiente 100:0 a 60:40) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro que cristalizó en reposo (1,43 g, 90%). LCMS (método B): RT = 3,28 min, M+H+ = 505.

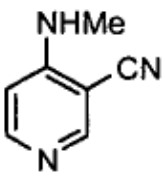
[**0254**] Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0255**] Se sometió una solución desgasificada de éster etílico del ácido 1-metil-3-(nonafluorobutano-1-sulfonilooxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (800 mg, 1,58 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (360 mg, 1,89 mmol), Pd_2dba_3 (144 mg, 0,16 mmol), Xantphos (182 mg, 0,32 mmol) y DBU (538 µl, 3,79 mmol) en tolueno (8 ml) a radiación por microondas a 120°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir un residuo sólido. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, pentano:acetato de etilo, gradiente 100:0 a 60:40) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (210 mg, 34%). LCMS (método B): RT = 2,33 min, M+H+ = 392/394.

[**0256**] Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

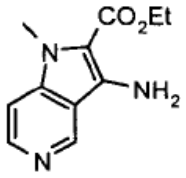


[**0257**] Etapa 1: 4-Metilamin-nicotinonitrilo



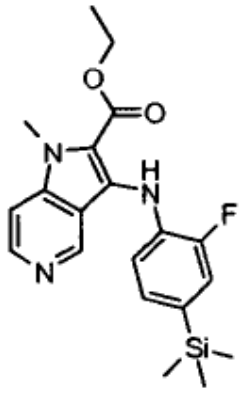
[**0258**] Se suspendió 4-Cloronicotinonitrilo (45,0 g, 324 mmol) en agua (250 mL) y una solución acuosa de metilamina al 41% (250 mL). La mezcla resultante se calentó, con agitación, a 90°C durante 1 hora antes de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de una solución saturada de cloruro sódico, a continuación se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para producir un residuo. La trituración del residuo con dietil éter produjo el compuesto del título (40,4 g, 93 %) como un sólido blanco. 1H RMN ($CDCl_3$) 2,98 (3H, d, J = 5,1 Hz), 5,20 (1H, br s), 6,53 (1H, d, J = 6,13 Hz,), 8,35 (1H, d, J = 6,13 Hz), 8,43 (1H, s).

[**0259**] Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-amino-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0260**] Se suspendió hidruro de sodio (9,0 g, dispersion al 60%, 225 mmol) en DMF (150 mL) y se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió gota a gota una solución de 4-metilamino-nicotinnitrilo (20,0 g, 150 mmol) en DMF (100 mL) durante aproximadamente 20 minutos y la mezcla resultante se agitó en frío durante 30 minutos y, a continuación, se trató con una solución de bromoacetato de etilo (34,0 g, 225 mmol) en DMF (50 mL). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (x2), solución saturada de cloruro sódico, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. La trituración del residuo resultante con acetato de etilo produjo el compuesto del título (12,2 g, 37%) como un sólido amarillo. 1H RMN ($CDCl_3$) 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,88 (3H, s), 4,43 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,09 (2H, br s), 7,10 (1H, dd, 1H, J = 6,1, 1,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,88 (1H, d, J = 1,0 Hz).

[**0261**] Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

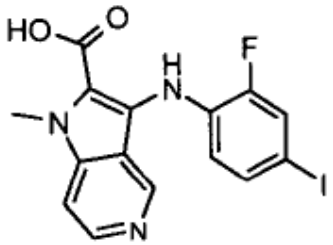


[0262] Se suspendieron en tolueno (500 mL) éster etílico del ácido 3-Amino-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (25 g, 114 mmol), éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (47,0 g, 149 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5,0 g, 5,5 mmol), Xantphos (6,5 g, 11,3 mmol) y carbonato de cesio (74,5 g, 228 mmol) y el matraz se evacuño y se purgó con argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de Celite ® lavando con tolueno. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía flash (SiO_2, gradiente MeOH 0-10% en DCM) para producir el compuesto del título (37,4 g, 85%) como un sólido amarilo. 1H RMN ($CDCl_3$) 8,79 (1H, d, J= 1,1 Hz), 8,39 (1H, d, J= 6,1 Hz), 7,60 (1H, s, br), 7,25 (0,5H, s), 7,22 (1H, s), 7,21 (0,5H, d, J= 1,0 Hz), 7,14-7,10, (2H, m), 4,42 (2H, q, J= 7,0 Hz), 3,97 (3H, s), 1,44 (3H, t, J= 7,0 Hz), 0,26 (9H, s).

[**0263**] Etapa 4: Éster estílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

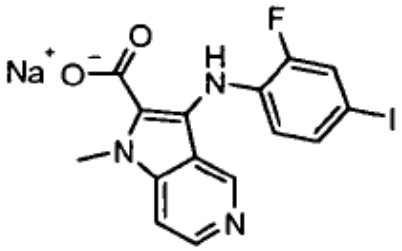
[**0264**] Se enfrió hasta 0-5°C una solución de de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (37,0 g, 96,0 mmol) en CH_2Cl_2 (500 mL) y se trató gota a gota con una solución de monocloruro de yodo (211 mL, 1M en CH_2Cl_2). La mezcla se dejó calentar y agitación continua durante 1 hora. La solución se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío.
El resiudo resultante se trituró con acetato de etilo para producir el compuesto del título (21,8 g, 52%) como un sólido amarillo. LCMS (método B): RT = 2,48 min, M+H+ = 440.

[**0265**] Ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



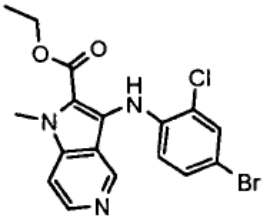
[**0266**] Se calentó a 65°C durante 2 horas una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (88 mg, 0,20 mmol), solución acuosa 1M de hidróxido de sodio (220 μl) e IMS (3 ml). Después de enfriar hasta temperatura ambiente el disolvente se evaporó, el residuo resultante se disolvió en agua y el PH de la solución se ajustó a 7 mediante la adición de una solución de HCl 1 N. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 mL), a continuación con dietil éter (2 mL) y se dejó secar al airepara proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (80 mg, 92%). LCMS (método B): RT = 2,11min, M^+H^+ = 412.

[**0267**] Sal sódica del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



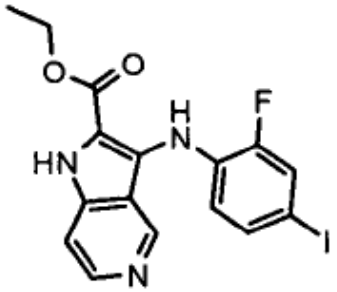
[0268] Se añadió hidróxido de sodio (39 mg, 1,0 mmol) a una suspensión de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (400 mg, 0,91 mmol) en IMS (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (439mg, 100%). LCMS (método B): RT = 2,19 min, M-Na^+H^+ = 412.

[**0269**] Éster etílico del ácido 3-(4-Bromo-2-cloro-fenilamino-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

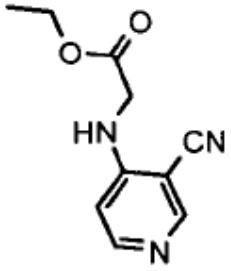


[**0270**] Se sometió a radiación por microondas una solución desgasificada de éster etílico del ácido 1-metil-3-(nonafluorobutano-1-sulfoniloxi)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (500 mg, 0,99 mmol), 4-bromo-2-cloroanilina (246 mg, 1,19 mmol), Pd_2dba_3 (91 mg, 0,10 mmol), Xantphos (114 mg, 0,20 mmol) y DBU (352 μl, 2,48 mmol) en tolueno (8 ml) a 120°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con agua (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró la vacío para producir un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 90:10 a 0:100) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (140 mg, 35%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) 8,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[**0271**] Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico.

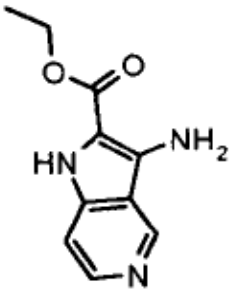


[**0272**] Etapa 1: Glicinato de Etil-(4-(3-cyanopiridina)



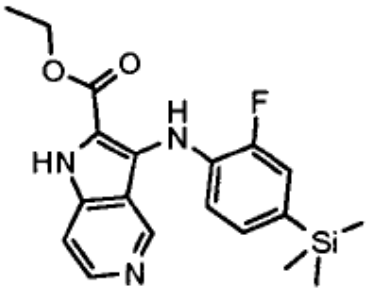
[0273] Se suspendieron en EtOH al 95% clorhidrato de glicinato de etilo (60,5 g, 432 mmol) e hidrógeno carbonato de sodio (25,5 g, 302 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A continuación, se añadió 4-cloronicotinnitrilo (6,0 g, 43,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas adicionales. El disolvente se evaporó y el resiudo resultante se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). A continuación, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 mL), seguido con una solución saturada de cloruro sódico (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para producir un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (Si- PPC, DCM : MeOH, gradiente 100:1 a 95:5). Se recogieron klas fracciones apropiadas, se concentraron hasta sequedad y el residuo se recristalizó (EtOAc/ciclohexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3,99 g, 45%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) 8,50 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 6,0 Hz, 0,6Hz, 1H), 6,44 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,62 (br t, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

[0**274**] Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-Amino-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico.



[**0275**] A una solución de glicinato de etil-4-(3-cianopiridina) (2,47 g, 12,1 mmol) bajo nitrógeno en EtOH (60 mL) se añadió hidróxido de sodio (0,90 g, 13,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación se desactivó mediante la adición de agua (3 mL) y una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL). El disolvente se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título como un sólido marrón (1,35 g, 55%). LCMS (método B): RT = 0,61 min, M+H+ = 206.

[**0276**] Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico.

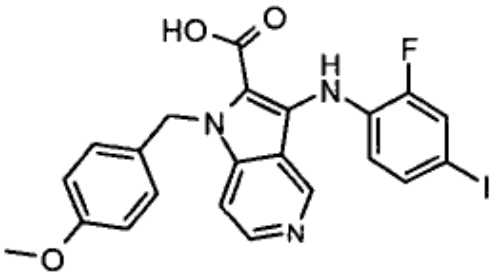


[**0277**] Se sometió a radiación con microondas a 150°C durante 20 minutos una solución desgasificada de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (200 mg, 0,98 mmol), éster 2-fluoro-4-trimetilsilanilfenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (324 mg, 1,02 mmol), Pd_2dba_3 (44 mg, 0,048 mmol), Xantphos (56 mg, 0,098 mmol) y Cs_2CO_3 (636 mg, 1,95 mmol) en toluene (6 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución resultante se lavó con agua (60 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir un aceite negro. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, ciclohexano: EtOAc, gradiente 90:10 a 20:80) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (152 mg, 42%). LCMS (método B): RT = 2,65 min, M+H+ = 372.

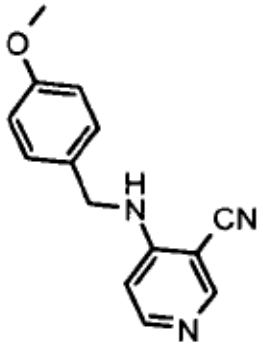
[**0278**] Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino]-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0279**] A una solución enfriada (-10°C) de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (140 mg, 0,343 mmol) en DCM (5 mL) se añadió monocloruro de yodo (1M en DCM, 0,90 mL) gota a gota durante 10 minutos. Al completar la adición, la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 20 minuto, a continuación se desactivó la reacción mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (3 mL). La solución se separó entre DCM (50 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un sólido amarillo. El sólido se trituró con dietil éter, se filtró y se dejó secarse al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (148 mg, 85%). LCMS (método B): RT = 2,37 min, M+H+ = 426.

[**0280**] Ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

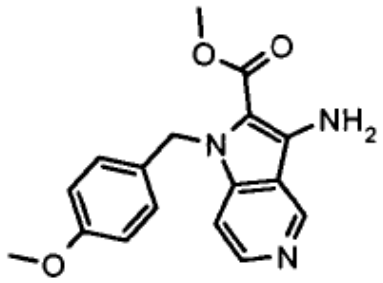


[**0281**] Etapa 1: 4-(4-Metoxi-bencilamino)-nicotinonitrilo



[**0282**] Se calentó bajo reflujo durante 18 horas una solución de 4-cloronicotinonitrilo (1,00 g, 7,22 mmol), 4-metoxibencilamina (1,03 ml, 7,94 mmol) y carbonato de potasio (1,20 g, 8,66 mmol) en 2-propanol (20 mL). El disolvente se concentró al vacío y el residuo se separó entre EtOAc (150 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un aceite marrón. El aceite se preadsorbió sobre H-MN y se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (Si- PPC, ciclohexano: EtOAc, gradiente 80:20 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,61 g, 93%). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 6,1 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,35 (br t, 1H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H).

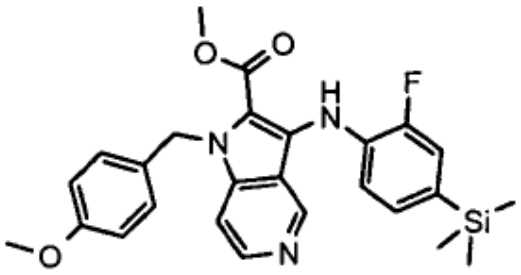
[**0283**] Etapa 2: Éster metílico del ácido 3-Amino-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0284**] Se trató con hidruro de sodio (60% p/p en aceite, 161 mg, 4,02 mmol) por partes durante 15 minutos una solución enfriada (0°C) de 4-(4-metoxibencilamino)-3-cianopiridina (800 mg, 3,34 mmol) y bromoacetato de metilo (0,37 mL, 4,02 mmol) en DMF. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas.

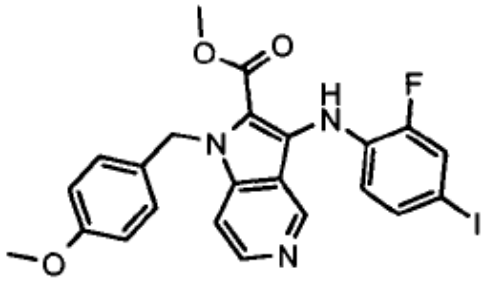
La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se separó entre EtOAc (100 mL), agua (50 mL) y solución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (Si-PPC, DCM: MeOH, gradiente 100:0 a 85:15) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (401 mg, 39%). LCMS (método B): RT = 1,33 min, M+H+ = 312.

[**0285**] Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-(4-metoxi-bencilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico.



[**0286**] Se disolvió en tolueno (6 mL) el éster metílico del ácido 3-Amino-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (200 mg, 0,64 mmol), al que se añadieron Cs_2CO_3 (417 mg, 1,28 mmol) y éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (263 mg, 0,83 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de Pd_2dba_3 (29 mg, 0,032 mmol) y Xantphos (37 mg, 0,064 mmol). La mezcla se calentó a 105°C durante 18 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación se separó entre EtOAc (50 mL) y agua (30 mL). La fase orgánica se aisló, se secó (Na2SO4), se filtró y se evaporó para producir un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" en columna en sílice (Si- PPC, ciclohexano: EtOAc, gradiente 90:10 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (269 mg, 88%). LCMS (método B): RT = 2,81 min, M+H+ = 478.

[0**287**] Etapa 4: Éster metílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico.

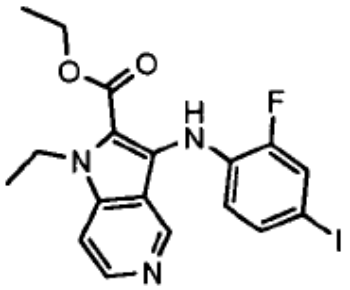


[**0288**] Se añadió monocloruro de yodo (1M en DCM, 1,13 mL) gota a gota durante 10 minutos a una solución enfriada (-10°C) de éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (269 mg, 0,56 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos, a continuación se desactivó la reacción mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (1 mL). La solución se separó entre DCM (30 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un aceite naranja. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" en columna en sílice (Si- PPC, ciclohexano: EtOAc, gradiente 90:10 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (240 mg, 80%). LCMS (método B): RT = 2,59 min, M+H+ = 532.

[**0289**] Etapa 5: Ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

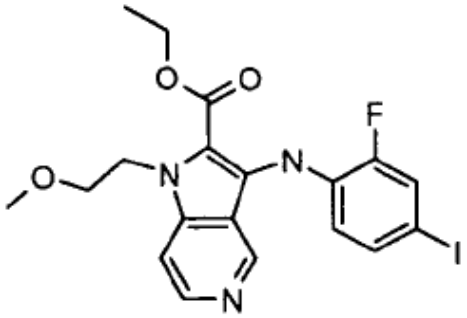
[**0290**] Se calentó a 65°C durante 2,5 horas una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (196 mg, 0,37 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (443 μl) e IMS (4 ml). Después de enfriar hasta temperatura ambiente se evaporó el disolvente, el residuo se disolvió en agua y el pH de la solución se ajustó a mediante la adición de una solución de HCl 1N. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (5 mL), acetato de etilo (2 mL) y pentano (2 mL), se dejó secar al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (170 mg, 89%). LCMS (método A): RT = 7,22 min, M+H+ = 518.

[**0291**] Éster etílico del ácido 1-Etilo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



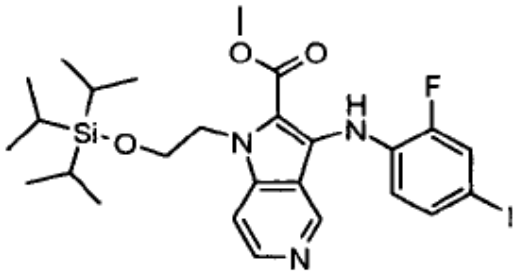
[0292] Se calentó a 55°C durante 2 horas una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (210 mg, 0,49 mmol), carbonato de potasio (82 mg, 0,59 mmol) y yoduro de etilo (44 μl, 0,54 mmol) en DMF. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación se evaporó. El residuo se separó entre EtOAc (50 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó
para producir un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" en columna en sílice (Si- PPC, pentano: EtOAc, gradiente 100:0 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (80 mg, 36%). LCMS (método B): RT = 2,52 min, M+H+ = 454.

[**0293**] Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-metoxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

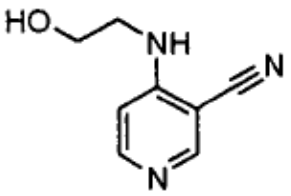


[0294] Se agitó a 90°C durante 2 días una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (234 mg, 0,55 mmol), carbonato de potasio (91 mg, 0,66 mg), yoduro de sodio (103 mg, 0,69 mmol) y 1-bromo-2-metoxi-etano (0,057 mL, 0,61 mmol) en DMF (5 mL). Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación se lavó con agua, seguido de una solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir un reisudo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, éter : pentano, gradiente 20:80 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (44 mg, 16%). LCMS (método B): RT = 2,56 min, M+H+ = 483.

[**0295**] Éster metílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

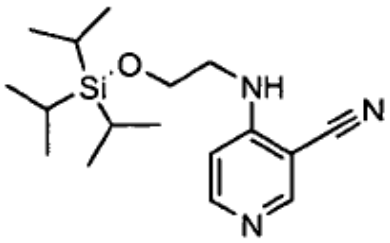


[**0296**] Etapa 1: 4-(2-Hidroxi-etilamino)-nicotinonitrilo



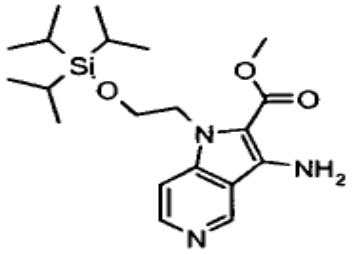
[**0297**] Se calentó a reflujo durasnte 2,5 horas una mezcla de etanolamina (0,60 mL, 10,0 mmol), 4-cloronicotinonitril (1,38 g, 10,0 mmol) y diisopropiletilamina (1,74 mL, 10,0 mmol) en isopropanol. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se cargó en un cartucho SCX-2 de 50 g preacondicionado con metanol. El cartucho se eluyó con metanol y, a continuación, con una solución de amoniaco 2 M en metanol. La recogida de las fracciones apropiadas seguido de la evaporación de los disolventes produjo el compuesto del título como un sólido beige (1,20 g, 74%). 1H RMN (d6-DMSO, 400MHz) 8,40 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6,94 (bs, 1H), 6,77(d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,84 (bs, 1H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,31 (dt, J = 6,0 Hz, 6,0 Hz, 2H).

[**0298**] Etapa 2: 4-(2-Triisopropilsilaniloxi-etiloamino)-nicotinonitrilo



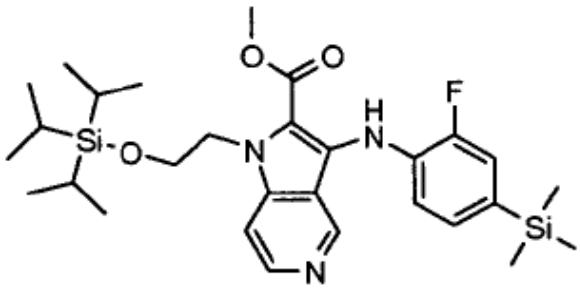
[**0299**] A una solución de 4-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinonitrilo (500 mg, 3,07 mmol) e imidazol (250 mg, 3,68 mmol) en DMF (15 mL) se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,723 mL, 3,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se aisló y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía “flash” (Si- PPC, pentano : éter, gradiente 50:50 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (753 mg, 77%). LCMS (método B): RT = 2,92 min, M+H+ = 320.

[**0300**] Etapa 3: Éster metílico del ácido 3-Amino-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[0301] A una solución de 4-(2-triisopropilsilaniloxi-etilamino)-nicotinonitrilo (6,4 g, 20 mmol) en DMF a 0°C bajo una atmósfera inerte se añadió hidruro de sodio (dispersión del 60% en aceite mineral, 880 mg, 22 mmol) por etapas durante un periodo de 45 min. La temperatura se mantuvo por debajo de 10°C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió bromoacetato de metilo (2,0 mL, 22 mmol) a la mezcla de reacció que se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso (solución 1M, aproximadamente 100 mL) a la mezcla de reacción que se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, a continuación una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró para producir residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, EtOAc : MeOH, gradiente 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (1,19g, 15%). LCMS (método B): RT = 2,79 min, M+H+ = 392.

[**0302**] Etapa 4: Éster metílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

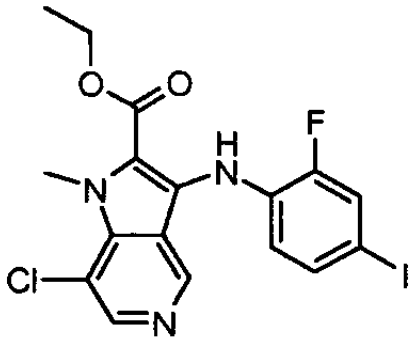


[**0303**] Una solución desgasificada de éster metílico del ácido 3-amino-1-(2-triisopropilosilaniloxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1,41 g, 3,61 mmol), éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (1,48 g, 4,69 mmol), Pd_2dba_3 (165 mg, 0,18 mmol), Xantphos (208 mg, 0,36 mmol) y Cs_2CO_3 (2,35 g, 7,21 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó hasta reflujo, a continuación se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de celite. La solución resultante se concentró al vacío para producir un aceite negro. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, pentano: éter, gradiente 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,78 g, 88%). LCMS (método B): RT = 3,76 min, M+H+ = 558.

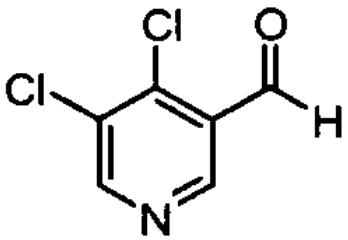
[**0304**] Etapa 5: Éster metílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico.

[**0305**] A una solución enfriada (0°C) de éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etilo)-1Hpirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1,78 g, 3,20 mmol) en DCM (35 mL) se añadió monocloruro de yodo (1M en DCM, 6,40 mL) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación se desactivó la reacción mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio. La solución se separó entre acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, a continuación una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, ciclohexano : acetato de etilo, gradiente 100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,52 g, 79%). LCMS (método B): RT = 3,47 min, M+H+ = 612.

[**0306**] Éster etílico del ácido 7-Cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

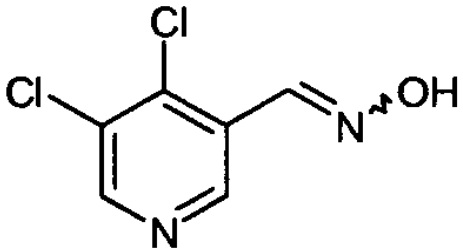


[**0307**] Etapa 1: 4,5-Dicloropiridina-3-carbaldehído



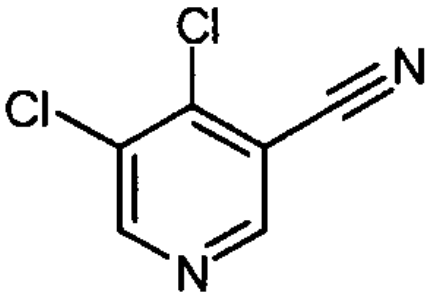
[**0308**] A una solución de diisopropiloamina (10,73 ml, 75,9 mmol) en THF (60 ml) a -40°C, se añadió n-butil litio (47,45 ml, 75,9 mmol, 1,6M en hexanos) y la solución se agitó durante 15 min a -40°C, antes de enfriarse hasta -70°C. Se añadió gota a gota una solución de 3,4-dicloropiridina (10,7 g, 72,3 mmol) en THF (30 ml) para mantener la temperatura por debajo de -65°C. La reacción se agitó a -70°C durante 2 horas antes de la adición de DMF (6,74 ml, 86,8 mmol). A continuación, la reacción se agitó a -40°C durante 1 hora y a continuación se dejó calentar hasta -5°C antes de la adición cautelosa de una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) con rápida agitación durante 3 min. A continuación la mezcla se dividió entre cloruro de amonio saturado (150 ml) y diclorometano (150 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía “flash” (Si- PPC, diclorometano : acetato de etilo gradiente 100:0 a 94:6) produjo el compuesto del título como un sólido ceroso blanco (8,01 g, 63%).

[**0309**] Etapa 2: 4,5-Dicloropiridina-3-carbaldehído oxima



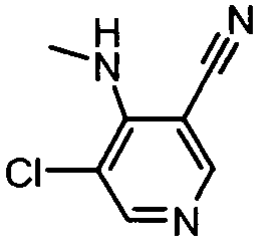
[**0310**] Se añadió una solución de 4,5-dicloropiridina-3-carbaldehído (8,01 g, 45,51 mmol) en etanol (50 ml) a una solución agitada rápidamente de clorhidrato de hidroxilamina (3,48 g, 50,06 mmol) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, a continuación se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (8,3 g, 96%).

[0311] Etapa 3: 4,5-Dicloronicotinonitrilo



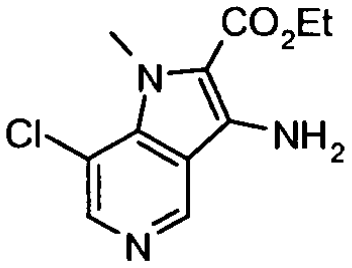
[**0312**] A una suspensión de 4,5-dicloropiridina-3-carbaldehído oxima (7,84 g, 41,05 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió carbonil diimidazol (7,99 g, 49,26 mmol). A continuación, la mezcla se calentó hasta reflujo durante 1,5 horas antes de enfriarse, a continuación se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (70 ml) y agua (70 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, ciclohexano : diclorometano gradiente 20:80 a 0:100) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.53 g, 72%). LCMS (método B): RT = 2,86 min, no hubo iones presentes.

[0313] Etapa 4: 5-Cloro-4-metilamino-nicotinonitrilo



[0314] Se suspendió 4,5-Dicloronicotinonitrilo (500 mg, 2,89 mmol) en una solución acuosa de metilamina al 41% (5 mL). La mezcla resultante se calentó, con agitación, hasta 60°C durante aproximadamente 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, seguido de una solución saturada de cloruro de sodio, a continuación se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 70 %) como un sólido blanco. 1H RMN ($CDCl_3$) 8,39 (1H, s), 8,29 (1H, s), 5,50 (1H, s, br), 3,43 (3H, d, J= 5,5Hz).

[0315] Etapa 5: Éster etílico del ácido 3-Amino-7-cloro-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0316**] Se disolvió 5-cloro-4-metilamino-nicotinonitrilo (340 mg, 2,02 mmol) en DMF (5 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Esta solución se trató por partes con hidruro de sodio (120 mg, 60% en aceite, 3,03 mmol). El baño de hielo se extrajo y se agitó de manera continua durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de tratarse con la mezcla de bromoacetato de etilo (508 mg, 3,03 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se aisló la fase orgánica, se lavó con agua seguido de una solución saturada de cloruro de

sodio, a continuación se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para producir un sólido. La trituración del sólido resultante con dietil éter produjo el compuesto del título (308 mg, 60%) como un sólido cremoso. 1H RMN ($CDCl_3$) 8,90 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,26 (1H, s, br), 4,43 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,28 (3H, s), 1,44 (3H, t, J= 7,0Hz).

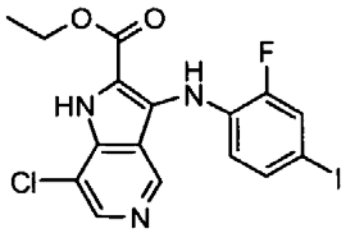
[**0317**] Etapa 6: Éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0318**] Una solución desgasificada de éster etílico del ácido 3-amino-7-cloro-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (300 mg, 1,18 mmol), éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (486 mg, 1,53 mmol), Pd_2dba_3 (54 mg, 0,06 mmol), Xantphos (68 mg, 0,118 mmol) y Cs2CO3 (770 mg, 2,36 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó hasta reflujo, a continuación se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con tolueno. La solución resultante se concentró al vacío para producir un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" (SiO2, ciclohexano: acetato de etilo, gradiente 95:5 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como una goma (370 mg, 74%). 1H RMN ($CDCl_3$) 8,64 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,47 (1H, s, br), 7,23 (1H, dd, J= 1,5, 11,0Hz), 7,10
(1H, dd, J= 1,0, 8,0Hz), 6,97 (1H, t, J= 8,0Hz), 4,42 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,35 (3H, s), 1,43 (3H, t, J= 7,0Hz), 0,29 (s, 9H).

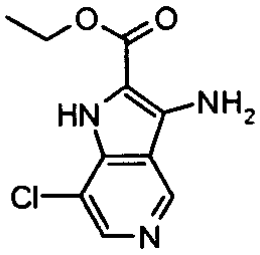
[**0319**] Etapa 7: Éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[0320] A una solución enfriada (0°C) de éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico (3,25 g, 7,74 mmol) en DCM (50 mL) se añadió monocloruro de yodo (1M en DCM, 17,0 mL) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, a continuación se dividió entre acetato de etilo y una solución saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, a continuación una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un residuo. El residuo se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,62 g, 73%). LCMS (método B): RT = 3,95 min, M+H+ = 474.

[**0321**] Éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

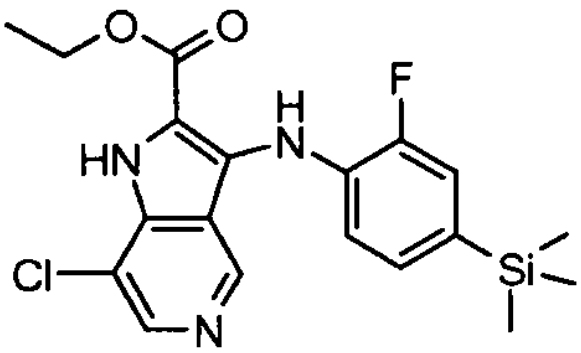


[**0322**] Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-amino-7-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0323**] Se calentó a reflujo durante 16 horas una mezcla de 4,5-dicloronicotinonitrilo (3,0 g, 17,3 mmol), clorhidrato de éster etílico de glicina (7,2 g, 52,0 mmol) e hidrógeno carbonato de sodio (9,06 g, 104 mmol) en IMS (50 ml). La mezcla de reacción enfriada se dividió a continuación entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con agua, a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró en dietil éter para producir el compuesto del título como un sólido beige (3,58 g, 86%). 1H RMN ($CDCl_3$) 8,80 (1H, s), 8,36 (1H, s), 4,97 (2H, s, br), 4,44 (2H, q, J= 7,0Hz), 1,44 (3H, t, J= 7,0Hz).

[**0324**] Etapa 2: Éster etílico del ácido 7-Cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

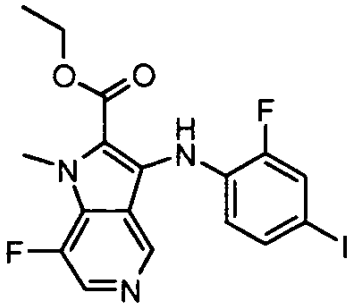


[**0325**] A una solución de éster etílico del ácido 3-amino-7-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1,0 g, 4,18 mmol) y éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (1,45 g, 4,59 mmol) en tolueno (18 ml) se añadió carbonato de cesio (1,90 g, 5,85 mmol) antes de desgasificar la mezcla. A continuación, se añadieron Pd_2dba_3 (382 mg, 0,418 mmol) y Xantphos (482 mg, 0,835 mmol) y el recipiente se pasó por una corriente de argón. La mezcla de reacción resultante se calentó a 150°C bajo radiación de microondas durante 31 min, se enfrió y se fiiltró a través de Hyflo, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio saturado, la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación del resiudo resultante mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, diclorometano : acetato de etilo gradiente 1:0 a 5:1) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,84 g, 50%). LCMS (método B): RT = 3,75 min, M+H+ = 406.

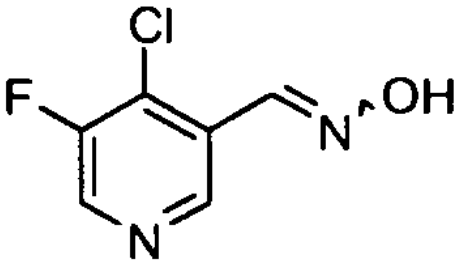
[**0326**] Etapa 3: Éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0327**] A una solución de éster etílico del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (0,91 g, 2,25 mmol) en diclorometano (20 ml) a -10°C se añadió monocloruro de yodo (4,95 ml, 4,95 mmol, solución 1M solution en diclorometano) y la mezcla resultante se agitó a -10°C hasta 0°C durante 2 h. Se añadió una solución saturada de tiosulfato de sodio (25 ml) y la mezcla se virtió en tiosulfato de sodio saturado (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró en diclorometano : ciclohexano 1:4 para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (0,87 g, 84%). LCMS (método B): RT = 3,17 min, M+H+ = 460.

[**0328**] Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

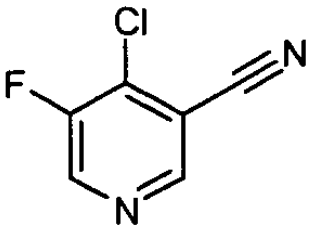


[**0329**] Etapa 1: 4-Cloro-5-fluoro-piridina-3-carbaldehído oxima



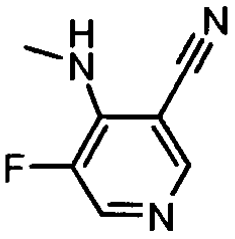
[0330] A una solución enfriada (-78°C) de 3-fluoro-4-cloro-piridina (11,0 g, 84 mmol) en THF bajo nitrógeno se añadió diisopropilamida litio (solución 1,8 M, 47 mL, 84 mmol) gota a gota y la solución resultante se agitó a -70 hasta -80°C durante 18 horas. Se añadió DMF (7,68 g, 1,25 eq.) gota a gota y se agitó de forma continuada a -78°C durante 30 minutos antes de añadir la mezcla de reacción a hielo/HCl 2M. La solución se extrajo con dietil éter y la fase orgánica se retroextrajo con HCl 2M, las dos fases acuosas se mantuvieron por separado. Los extractos acuosos se trataron cada uno con clorhidrato de hidroxilamina (8,76 g, 126 mmol) y se ajustó hasta pH 5 con carbonato de potasio. Después de agitar durante 1 hora, las mezclas se extrajeron con acetato de etilo (x 2), los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título como un sólido color canela (11,07 g, 76%). LCMS (método B): RT = 2,49 min, M+H+ 175.

[**0331**] Etapa 2: 4-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo



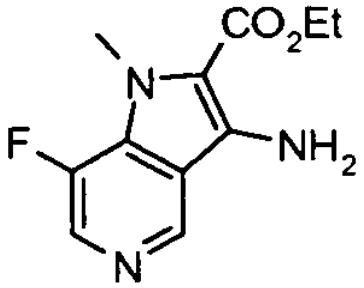
[**0332**] A una suspensión de 4-cloro-5-fluoro-piridina-3-carbaldehído oxima (6,8 g, 39,0 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió carbonil diimidazol (9,5 g, 58,5 mmol). A continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos antes de enfriarse hasta temperatura ambiente, antes de lavarse con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido de agua. La fase orgánica se secó sobe sulfato de sodio y se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró en dietil éter/ciclohexano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (4,05 g, 79%). 1H RMN ($CDCl_3$) 8,71 (1H, d, J= 0,4 Hz), 8,70 (1H, s).

[**0333**] Etapa 3: 5-Fluoro-4-metilamino-nicotinonitrilo



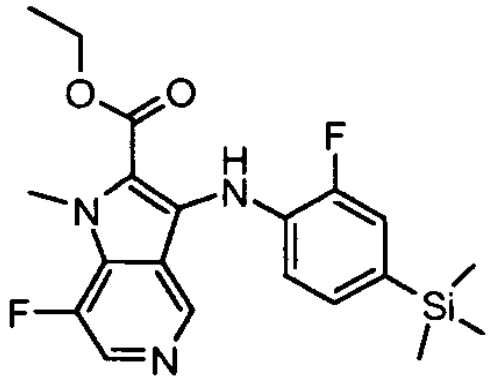
[0334] Se suspendió 4-cloro-5-fluoro-nicotinonitrilo (3,5 g, 22,4 mmol) en una solución acuosa al 41% de metilamina (35 mL). La mezcla resultante se calentó, con agitación, a 80°C durante 30 minutos. La mecla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró en dietil éter para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, 70%) como un sólido blanco. 1H RMN ($CDCl_3$) 8,29 (1H, s), 8,18 (1H, d, J= 4,0 Hz), 5,04 (1H, s, br), 3,34 (3H, dd, J= 2,2, 5,5 Hz).

[**0335**] Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-amino-7-fluoro-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[0336] Se disolvió 5-fluoro-4-metilamino-nicotinonitrilo (2,35 g, 15 mmol) en DMF (50 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Esta solución se trató por partes con hidruro de sodio (900 mg, 60% en aceite, 22,5 mmol). La mecla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó de forma continuada durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió bromoacetato de etilo (2,49 ml, 22,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se aisló, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para producir un sólido. La trituración del sólido resultante con metanol produjo el compuesto del título (1,85 g, 52%) como un sólido amarillo.
LCMS (método B): RT = 2,09 min, M+H+ 238.

[**0337**] Etapa 5: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



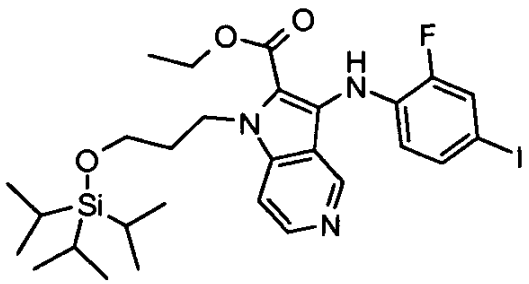
[**0338**] Una solución desgasificada de éster etílico del ácido 3-amino-7-fluoro-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (900 mg, 3,8 mmol), éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (1,44 mg, 4,56 mmol), Pd_2dba_3 (174 mg, 0,19 mmol), Xantphos (220 mg, 0,38 mmol) y Cs_2CO_3 (2,48 g, 7.6 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó a 150°C durante 20 minutos utilizando radiación de microonadas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite ® lavando con acetato de etilo. E filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si- PPC, gradiente 0-30% acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo/naranja (2,12 g, 69%). LCMS (método B): RT = 4,15 min, M+H+ 404.

[**0339**] Etapa 6: Éster etílico del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0340**] A una solución enfriada (0°C) del éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1,0 g, 2.48 mmol) en DCM (25 mL) se añadió gota a gota monocloruro de yodo (1M en DCM, 4,96 mmol, 4,96 mL). La mezcla se agitó en frío durante 30 minutos, a continuación se desactivó la reacción mediante la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con una solucións aturada de tiosulfato de sodio, a continuación se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un residuo. El residuo se trituró con dietil éter

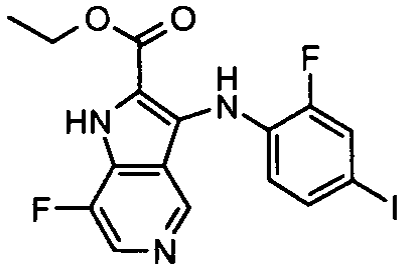
para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (805 mg, 71 %). LCMS (método B): RT = 3,52 min, M+H+ 458.

[0341] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(3-triisopropilosilanilooxi-propilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

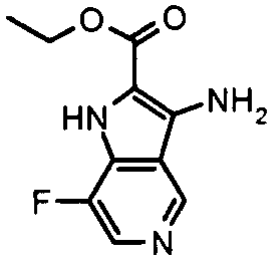


[0342] Se disolvió (3-bromo-propoxi)-triisopropil-silano (209 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió el éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (250 mg, 0.59 mmol), seguido de carbonato de cesio (250 mg, 0,77 mmol). La mezcla se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 3 horas, a continuación se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de litio al 20%, se secaron sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, diclorometano : metanol gradiente 1:0 a 99:1) produjo el compuesto del título como un aceite amarillo (109 mg, 44%). LCMS (método B): RT 3,41, M+H+ 640.

[0343] Éster etílico del ácido 7-Fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

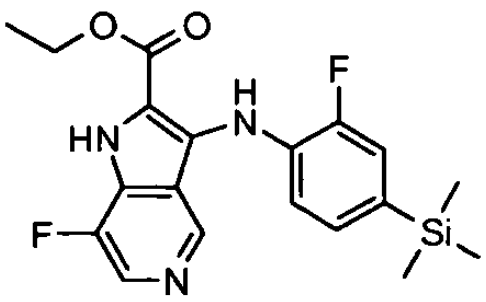


[**0344**] Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-amino-7-fluoro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0345**] Se agitó a reflujo durante 18 horas una mezcla de 4-cloro-5-fluoro-nicotinonitrilo (3,5 g, 22.4 mmol), clorhidrato del éster etílico de glicina (9,4 g, 67,1 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (11,3 g, 134,2 mmol) en IMS (60 mL). A continuación la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfatyo de sodio, se filtró y se concentró para producir un sólido que se trituró en dietil éter. La mezcla se envejeció a temperatura ambiente durante 18 horas y el precipitado se filtró y se secó al vacío a 60°C para producir el compuesto del título como un sólido beige (2,29 g, 46%). LCMS (método B): RT = 1,50 min, M+H+ = 224.

[0346] Etapa 2: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico

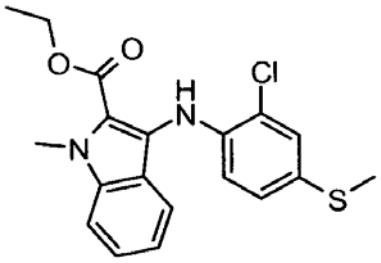


[0347] Una solución desgasificada de éster etílico del ácido 3-amino-7-fluoro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1,0 g, 4,48 mmol), éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (1,6 g, 4,93 mmol), Pd_2dba_3 (205 mg, 0,22 mmol), Xantphos (258 mg, 0,45 mmol) y carbonato de cesio (2,0 g, 6.28 mmol) en tolueno (20 ml) se sometió a radiación con microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, pentano: dietil éter, gradiente 100:0 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (505 mg, 29%). LCMS (método B): RT = 3,39 min, M+H+ = 390.

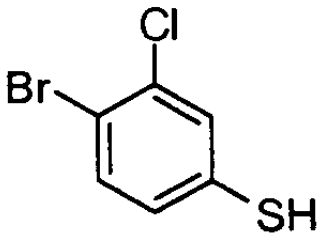
[**0348**] Etapa 3: Éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[0349] Se enfrió hasta 0-5°C una solución de éster etílico del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (500 mg, 1,28 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL)y se trató gota a gota con una solución de monocloruro de yodo (2,6 mL, 1M en CH_2Cl_2). La mezcla se agitó a 0-5°C durante una hora y a continuación se desactivó la reacción mediante la adición de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (10 mL). La mezcla se diluyó con agua y diclorometano. El precipitado formado se filtró, se lavó con dietil y se secó al vacío a 50°C para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (218 mg, 38%). LCMS (método B): RT = 2,87 min, M+H+ = 444.

[**0350**] Éster etílico del ácido 3-(2-Cloro-4-metilosulfanilo-fenilamino)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



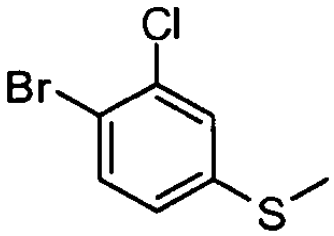
[**0351**] Etapa 1: 4-Bromo-3-cloro-bencenotiol



[0352] Se disolvió cloruro de 4-bromo-3-cloro-bencenosulfonilo (3,78 g, 13,0 mmol) en diclorometano (40 ml) y se añadió DMF (1,0 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C bajo argón y se añadió lentamente trifenilfosfina (10,26 g, 39,0 mmol), a continuación la mezcla se dejó volver a temperatura ambiente con agitación durante 16 h. Se añadió ácido

clorhídrico (1M, 75 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se concentró y el residuo se suspendió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (75 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con Et_2O (x2), a continuación se neutralizó (1 M HCl, 75 ml). A continuación se extrajo la mezcla (Et_2O x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0,94 g, 32%). 1H RMN ($CDCl_3$ 400MHz) 3,49 (1 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 8,35, 2,24 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 2,18 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 8,35 Hz).

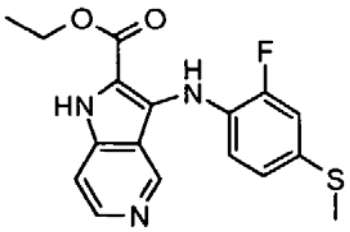
[**0353**] Etapa 2: 1-Bromo-2-cloro-4-metilsulfanilo-benceno



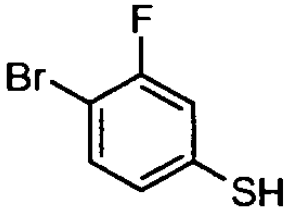
[**0354**] Se disolvió 4-bromo-3-cloro-bencenotiol (0,94 g, 4,21 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo argón. Se añadió hidruro de sodio (0,19 g, 4,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación se añadió yodometano (0,28 ml, 4,42 mmol). La mezcla se dejó calentar, agitando durante 30 minutos, a continuación la mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con diclorometano (x2) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía "flash" (Si-PCC, pentano) produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,65 g, 65%). 1H RMN ($CDCl_3$ 400MHz) 2,47 (3 H, s), 6,99 (1H, dd, J = 8,45, 2,26 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,25 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,45 Hz).

[**0355**] Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(2-cloro-4-metilsulfanilo-fenilamino)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico
Se disolvieron el éster etílico del ácido 3-amino-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (200 mg, 0,91 mmol) y 1-bromo-2-cloro-4-metilsulfanilbenceno (304 mg, 1,28 mmol) en tolueno (5 ml) y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (42 mg, 0,05 mmol), seguido de Xantphos (53 mg, 0,09 mmol) y fosfato tribásico de potasio (386 mg, 1,82 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con argón, a continuación se agitó bajo argón a 120°C durante 16 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró a través de celite y a continuación se concentró. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía "flash" (Si-PCC, éter:pentano gradiente 1:4 a 1:0) produjo el compuesto del título como un aceite amarillo (300 mg, 88%). LCMS (método B): RT = 2,64, M+H+ 376/378.

[**0356**] Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-metilosulfanilo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

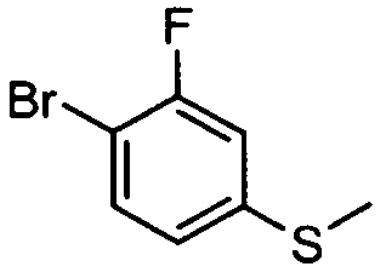


[**0357**] Etapa 1: 4-Bromo-3-fluoro-bencenotiol



[**0358**] Se añadió gota a gota cloruro de 4-bromo-3-fluoro-bencenosulfonilo (324 μl, 2,19 mmol) a una solución de trifenilfosfina (1,73 g, 6,58 mmol) en una mezcla de dimetiloformamida (125 μl) y diclorometano (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (5 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se tomó en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (10 ml). La suspensión resultante se filtró a través de celite® y el filtrado se lavó con éter (10 ml x 3), a continuación se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (10 ml). The solution se extrajo con éter (10 ml x 3) y los extractos rogánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), a continuación se concentraron al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (225 mg, 50%). 1 H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) 7,47 (1H, dd, J= 8,4, 7,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J= 8,9, 2,2 Hz), 6,93 (1H, ddd, J= 8,4, 2,1, 0,7 Hz), 3,54 (1H, br s).

[**0359**] Etapa 2: 1-Bromo-2-fluoro-4-metilsulfanil-benceno

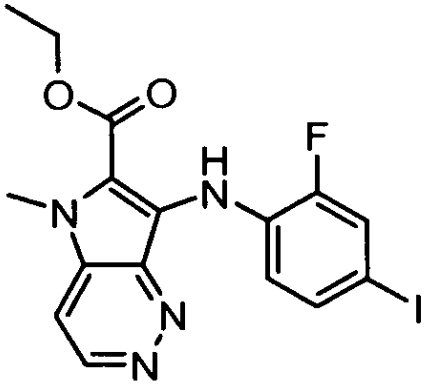


[**0360**] Se enfrió hasta 0°C una solución de 4-bromo-3-fluoro-bencenotiol (225 mg, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió hidruro de sodio (dispersion del 60% en aceite mineral, 52 mg, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadió yodometano (78 μl, 1,25 mmol) y se dejó que la mezcla volviera a temperatura ambiente con agitación durante 20 minutos. Se añadió diclorometano (10 ml) y la reacción se desactivó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía “flash” (Si- PPC, pentano: dietil éter, gradiente 100:0 a 90:10) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo brillante (208 mg, 86%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 7,43 (1H, dd, J= 8,4, 7,2), 7,00 (1H, dd, J= 9,4, 2,3), 6,91 (1H, ddd, J=8,4, 2,1, 0,7), 2,48 (3H, s).

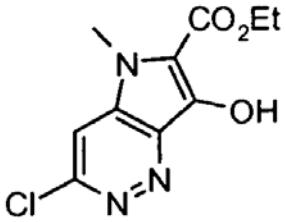
[**0361**] Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-(2-fFluoro-4-metilosulfanilo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0362**] Una solución desgasificada de éster etílico del ácido 3-amino-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (0,610 g, 3 mmol), 1-bromo-2-fluoro-4-metilsulfanil-benceno (1,13 g, 5,1 mmol), Pd_2dba_3 (0,14 g, 0,15 mmol), Xantphos (0,17 g, 0,3 mmol) y carbonato de cesio (1,94 g, 6,0 mmol) en tolueno (20 ml) se sometió a radiación con microondas a 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través a través de una almohadilla de Celite ®. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía “flash” (Si-PPC, acetato de etilo: DCM, gradiente 0:100 a 40:100) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0,25 g, 24%).
LCMS (método B): RT = 2,45 min, M+H+ = 346.

[**0363**] Éster etílico del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico

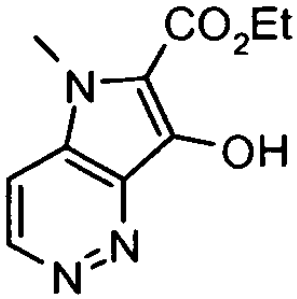


[**0364**] Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-cloro-7-hidroxi-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico



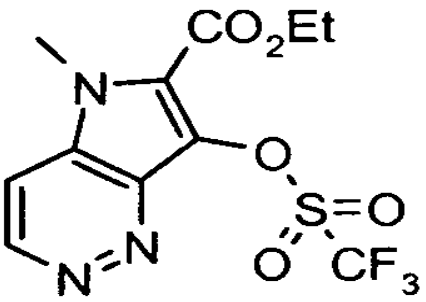
[**0365**] A una solución agitada de éster metílico del ácido 4,6-dicloro-piridazina-3-carboxílico (2,9 g, 14 mmol) y clorhidrato de éster etílico de sarcosina (2,15 g, 14 mmol) en acetonitrilo (75 ml), se añadió trietilamina (4,9 mL, 35 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de añadir más trietilamina (4,9 mL, 35 mmol) y calentar la mezcla de reacción a 80°C durante 18 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3), los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir un sólido. El sólido se trituró en metanol caliente para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,6 g, 45%). LCMS (método B): RT = 2,64 min, M+H+ = 256.

[**0366**] Etapa 2: Éster etílico del ácido 7-hidroxi-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico



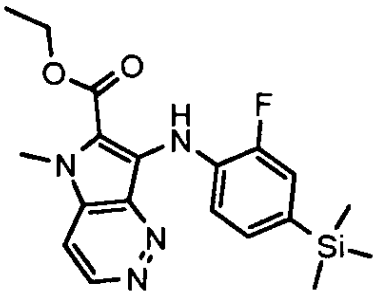
[**0367**] Se añadió una suspensión de paladio sobre carbono al 10% en peso (150 mg) en etanol a una suspensión desgasificada del éster etílico del ácido 3-cloro-7-hidroxi-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico (1,6 g, 6,26 mmol) en etanol (150 mL), se evacuó la atmósfera y se volvió a rellenar con nitrógeno, se volvió a evacuar a y rellenar con hidrógeno y la mezcla se agitó en hidrógeno (1 atmósfera) durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de Celite ® con lavados de DCM/metanol, el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,4 g, cuantitativa). LCMS (método B): RT = 1,53/1,65 min, M+H+ = 222.

[**0368**] Etapa 3: Éster etílico del ácido 7-trifluorometanosulfonilooxi-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico



[**0369**] Se calentó a 90°C durante 3 horas una suspensión de éster etílico del ácido 7-hidroxi-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico (360 mg, 1,63 mmol), $PhN(Tf)_2$ (873 mg, 2,45 mmol), DIPEA (1,14 mL, 6,5 mmol) en etilenglicol dimetil éter (15 ml). La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el residuo dividió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo posteriormente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío y el residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC gradiente 0:100 a 50:50 acetato de etilo:DCM) para producir el compuesto del título como un sólido de color canela (248 mg, 43%). LCMS (método B): RT = 3,26 min, M+H+ = 354.

[**0370**] Etapa 4: Éster etílico del ácido 7-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico

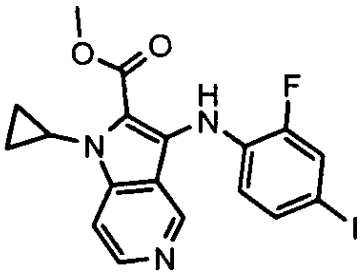


[**0371**] Una solución desgasificada de éster etílico del ácido 7-trifluorometanosulfoniloxi-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico (495 mg, 1.4 mmol), 2-fluoro-4-trimetilsilil anilina (333 mg, 1,82 mmol), Pd_2dba_3 (64 mg, 5 mol%), Xantphos (81 mg, 10 mol%) y carbonato de cesio (912 mg, 2,8 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite ® y la solución se concentró al vacío para producir un residuo sólido. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, ciclohexano:acetato de etilo, gradiente 100:0 a 40:60) para producir el compuesto del título como un aceite oleoso (242 mg, 45%). LCMS (método B): RT = 3,60 min, M+H+ = 387.

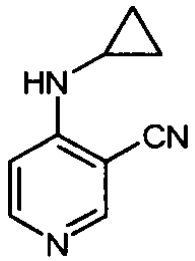
[**0372**] Etapa 5: Éster etílico del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico

[**0373**] A una solución enfriada (0°C) de éster etílico del ácido 7-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico (242 mg, 0,626 mmol) en DCM (6 mL), se añadió gota a gota monocloruro de yodo (1,25 mL 1M en 17,0 mL de DCM) durante 1 minuto. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, a continuación se dividió entre acetato de etilo y una solución saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un residuo. El residuo se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, eluyente 1:1 DCM:acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (242 g, 88%). LCMS (método B): RT = 3,03 min, M+H+ = 441.

[**0374**] Éster metílico del ácido 1-ciclopropilo-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

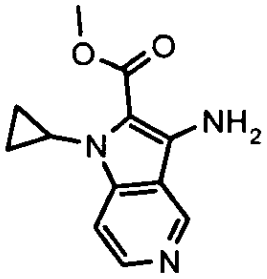


[**0375**] Etapa 1: 4-Ciclopropilamino-nicotinonitrilo



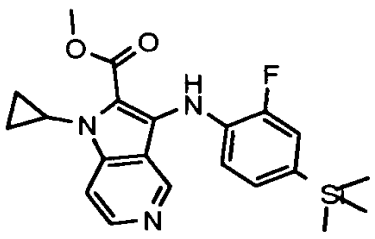
[**0376**] Se agitó a 60°C bajo N_2 durante 20 h una mezcla de 4-cloro-3-cianopiridina (5,0 g, 36,1 mmol), ciclopropilamina (5,0 mL, 72,2 mmol, 2,0 eq), y carbonato de potasio (5,2 g, 37,9 mmol, 1,05 eq) en alcohol isopropílico (130 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se abssorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, 10-100% acetato de etilo en hexano). La trituración a partir de hexano produjo el compuesto del título como un sólido blanquecino (4,55 g, 79,3%). 1H-RMN (400 MHz; DMSO-d6) δppm 8,43 (d, J = 0,55 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 6,10 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,00-6,88 (m, 1H), 2,54 a 2,40 (m, 1H), 0,89-0,69 (m, 2H), 0,68-0,48 (m, 2H); LC-MS (método C): [M+H]+ = 160,2, RT = 0,28 min.

[**0377**] Etapa 2: Éster metílico del ácido 3-amino-1-ciclopropil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0378**] A una solución agitada de 4-ciclopropilamino-nicotinonitrilo (2,15 g, 13,51 mmol) y bromoacetato de metilo (1,53 mL, 16,21 mmol, 1,2 eq) a 0°C se añadió por partes hidruro de sodio (60% en aceite mineral: 1,35 g, 33,78 mmol, 2,5 eq) durante 15 minutos. Después de detenerse el desprendimiento de gas hidrógeno, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó bajo N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de NH_4Cl (10 mL) y se vertió en EtOAc. Las capas bifásicas se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio al 50%, una solución saturada de $NaHCO_3$, y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo crudo se absorbió sobre sílicey se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, 0 a 25% de MeOH en EtOAc) para producir el producto deseado como un sólido naranja (1,57 g, 50.3%). 1H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 6,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 6,34-6,09 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 1,14-1,03 (m, 2H), 0,80-0,70 (m, 2H); LC-MS (método D): [M+H]+= 232,0, RT = 1,31 min.

[0379] Etapa 3: Éster metílico del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

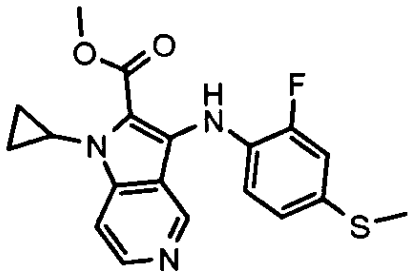


[**0380**] A una suspensión desgasificada de éster metílico del ácido 3-amino-1-ciclopropil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (215,0 mg, 0,93 mmol), y éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (323,5 mg, 1,02 mmol, 1,1 eq) en tolueno anhidro (6,2 mL), se añadió Pd_2dba_3 (85,2 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq), Xantphos (10,6 mg, 0,186 mmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (606,0 mg, 1,86 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 10 minutos y se agitó a 105°C bajo N_2 durante 17h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). A continuación la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla de celite se aclaró con EtOAc (2 x 50mL), y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó a continuación mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, 25 a 100% EtOAc en hexano) para producir el compuesto del título como una espuma amarilla (265 mg, 71,7 %). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57-3,46 (m, 1H), 1,27-1,03 (m, 2H), 0,96-0,71 (m, 2H), 0,23 (s, 9H); LC-MS (método D): [M+H]+= 398,2, RT = 2,69 min.

[0381] Etapa 4: Éster metílico del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

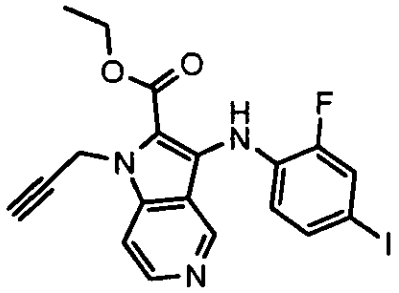
[0382] A una solución agitada de éster metílico del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (265,0 mg, 0,67 mmol) en DCM a -10°C, se añadió monocloruro de yodo (1,0 M en DCM, 0,80 mL, 0,80 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se desactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (3 mL). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua, y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó over Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, 25 a 100% de acetato de etilo en hexano) para producir el producto deseado como un sólido amarillo (159,0 mg, 52,9%). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 6,0 Hz, J = 1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67-7,46 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 13,20 Hz, J = 4,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,61-3,41 (m, 1H), 1,22-1,10 (m, 2H), 0,90-0,79 (m, 2H); LC-MS (método C): [M+H]+= 452,0, RT = 0,79 min.

[**0383**] Éster metílico del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilsulfanilo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



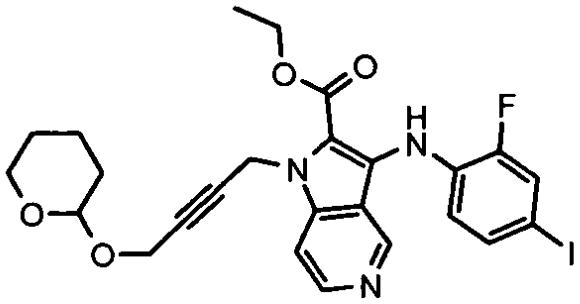
[**0384**] En un tubo a alta presión se colocó éster metílico del ácido 3-amino-1-ciclopropil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (307,6 mg, 1,33 mmol), 2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamina (500,0 mg, 2,26 mmol, 1,7 eq), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (115,5 mg, 0,20 mmol, 1,5 eq), tris(dibenciloidenacetona)di-paladio (0) (91,4 mg, 0,10 mmol, 0,75 eq), y fosfato de potasio (564,7 mg, 2,6 mmol, 2,0 eq) en tolueno anhidro desgasificado (21 mL). El tubo selló herméticamente y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 17h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadillo de celite se aclaró con EtOAc (2 x 50mL), y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó a continuación mediante cromatografia "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, EtOAc 25 a 100% en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido cristaliano naranja (339,6 mg, 68,7%). 1H-RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,13 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,14 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 11,72 Hz, 1H), 7,08-6,93 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,25-1,21 (m, 2H), 0,92-0,89 (m, 2H); LC-MS (método C): [M+H]+= 371,8, RT = 0,80 min.

[0385] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-prop-2-inilo-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

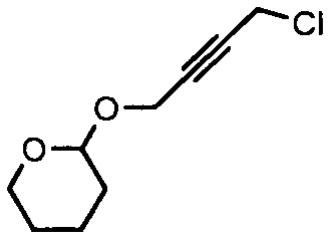


[**0386**] Se agitó a 50°C bajo N_2 durante 1h una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (70,0 mg, 0,164 mmol), bromuro de propargilo (80% en xileno, 45,5 μL, 0,41 mmol, 2,5 eq), DBU (3,2 mL), y THF anhidro (3,2 mL), y a continuación a temperatura ambiente durante 17h. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (75 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL), seguido de una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, Hexano : EtOAc, gradiente 100:1 a 1:100). La cristalización a partir de EtOAc-hexano produjo el compuesto deseado como un sólido amarillo (34,5 mg, 45,3%). 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 10,26 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,87 (t, J = 9,20 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,46 (q, J = 7,14 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 2,47 Hz, 1H), 1,49-1,40 (t, J = 7,20 Hz, 3H); LC-MS (método D): [M+H]+ = 464,0, RT = 2,40 min.

[**0387**] Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-[4-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-but-2-inilo]-1-H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0388**] Etapa 1: 2-(4-Cloro-but-2-iniloxi)-tetrahidro-pirano

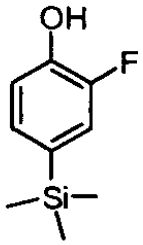


[**0389**] Se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 17 h una solución de 4-cloro-but-2-in-1-ol (2,16 g, 20,66 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (2,83 mL, 30,99 mmol, 1,5 eq), y p-toluenosulfonato de piridinio (528,0 mg, 0,21 mmol, 0,10 eq) en diclorometano anhidro (50 mL). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío para producir 3,80 g (97,4 %) del producto deseado como un aceite claro. 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,80 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,39-4,22 (m, 2H); 4,19 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 4H).

[**0390**] Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-[4-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-but-2-inilo]-1-H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

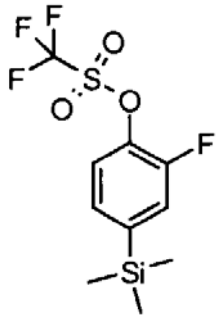
[**0391**] Se agitó a 75°C bajo N_2 durante 20 h una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (200,0 mg, 0,47 mmol), 2-(4-cloro-but-2-inilooxi)-tetrahidropirano (133,0 mg, 0,70 mmol, 1,5 eq), y carbonato de potasio (78,0 mg, 0,56 mmol, 1,2 eq) en DMF anhidro (4,7 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio al 50% (20 mL), una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó para producir un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, Hexano : EtOAc, gradiente 75:25 a 1:100). Se recogieron fracciones apropiadas para producir el compuesto deseado como un sólido naranja (99,1 mg, 36,5%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,58 (d, J = 0,89 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6,16 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 6,19, 1,20 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 10,60, 6,0 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,49, 1,60, 1,20 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 8,71 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 1,84 Hz, 2H), 4,67 (t, J = 3,59 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,13 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 1,57 Hz, 2H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 1,75 (d, J = 9,12 Hz, 1H), 1,68-1,41 (m, 5H), 1,37 (t, J = 7,13 Hz, 3H); LC-MS (método C): [M+H]+ = 578,0, RT = 0,926 min.

[**0392**] 2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenol



[**0393**] Se enfrió hasta -78°C una solución de 4-bromo-2-fluoro-fenol (75 g, 0,39 mol) en THF (750 mL) y se trató gota a gota con n-butil litio (471mL, solución 2,5 M) durante 1 hora manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. Después de agitar durante 30 minutos adicionales, la mezcla se trató con clorotrimetilsilano (128 g, 1,18 mol) en THF (150 mL) durante 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 0°C durante 40 minutos. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 M y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (x2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para producir un líquido incoloro. El líquido se disolvió en THF (750 mL) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (393 mL, solución 1 M en THF). Después de 5 minutos, la solución se vertió en agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (x2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta un aceite de color paja. El aceite se disolvió en DCM/ciclohexano (1:1, 500mL) y se agitó con sílice (15 g) y se filtró. El filtrado se evaporó para producir el compuesto del título como un aceite que solidificó en reposo (72 g, 100% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$) 7,04-6,92 (2H, m), 6,92-6,76 (1H, m), y 0,077 (9H, s).

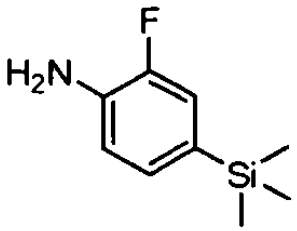
[0394] Éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico



[**0395**] Se disolvió 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenol (78,5 g, 0,43 mol) en CH_2Cl_2 (500 mL) y se añadió piridina (101 g, 1,28 mmol). La solución se enfrió hasta 0-5°C y se trató gota a gota con anhídrido trifluorometanosulfónico (126,3 g, 0,45 mol) en CH_2Cl_2 (100 mL) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó en frío durante 15 minutos

adicionales. La solución amarilla se vertió en ácidos clorhídrico 2 M y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa de $NaHCO_3$, una solución saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo resultante se disolvió en ciclohexano y se agitó con sílice en "flash" y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un líqudio incoloro (123 g, 91% de rendimiento). 1H RMN ($CDCl_3$) 7,35 (1H, m), 7,30-7,27 (2H, m), y 0,29 (9H, s).

[**0396]** 2-Fluoro-4-Trimetilsilanil-Fenilamina



[0397] Se añadió 4-cloro-2-fluoronitrobenceno (6,0 g, 34,2 mmol) a un matraz de base redonda de 100 mL, seguido de hexametildisilano (18,9 g, 129,0 mmol, 26,4 mL) y xileno (13 mL). La mezcla se agitó magnéticamente mientras se burbujeaba con nitrógeno en la solución mediante una pipeta de vidrio durante 10 minutos o hasta que se haya disuelto el sólido completo.

[0398] Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,0 g, 0,9 mmol), el matraz se adpató con un condensador de reflujo, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24-48 horas mientras se pasaba una corriente lenta de nitrógeno a través de un séptum de goma colocado en la parte superior del condensador. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con etil éter (40 mL) y se filtró a través de una tapa de gel de sílice (30 mL de emulsión de SiO_2/étil éter empaquetada en un embudo de vidrio poroso). La torta del filtro se lavó con etil éter (60 mL) y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío hasta obtener un aceite naranja, el cual se purificó mediante cromatografía "flash" (250 mL sílice gel, 98:1:1 hexano-CH_2Cl_2-etil éter), produciendo el 2-fluoro-4-trimetilsililnitrobenceno (5,45 g, 75%) como un aceite amarillo-naranja.

[0399] A continuación, se disolvió el 2-fluoro-4-trimetilsililnitrobenceno (5,45 g, 25,6 mmol) en etanol (100 mL), se transfirió a una botella de agitación Parr, se pasó una corriente de nitrógeno, a continuación se cargó con Pd-C al 10% (0,4 g). La mezcla de reacción se hidrogenó durante 1h en el aparato de Parr (3,10 bar o 45 psi H_2), y a continuación, se filtró a través de una tapa de Celite. La torta del filtro se lavó con etanol, y los filtrados combinados se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (250 mL de gel de sílice, 95:5 hexano-etil éter), para producir el compuesto del título como un aceite color castaña (4,31 g, 92%).

[**0400**] Compuestos preparados mediante métodos generales

[**0401**] Método general de alquilación de pirrol[3,2-c]piridina-1-NH

[**0402]** Se calentaron a 55°C éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico, carbonato de potasio (1,2 eq) y el yoduro de alquilo, bromuro de alquilo o cloruro de alquilo apropiado (1,2 eq) en DMF. Al completar la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, a continuación se evaporó. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua antes de aislar la fase orgánica, se secó sobre sullfato de sodio, a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a continuación a purificación.

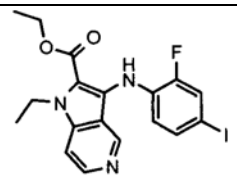
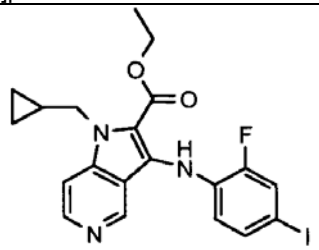
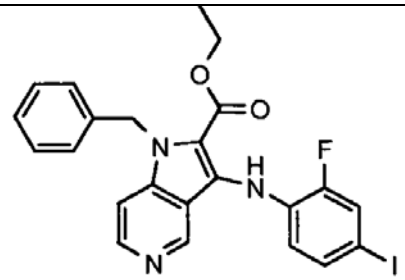
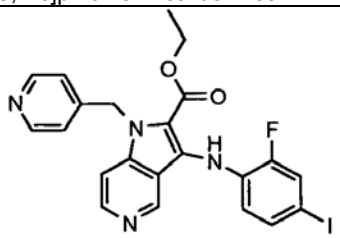
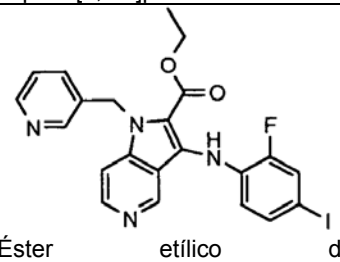
[**0403**] Métodos generales de purificación:

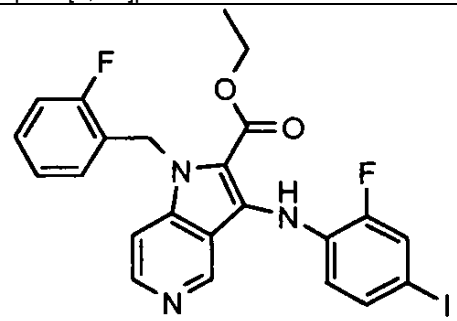
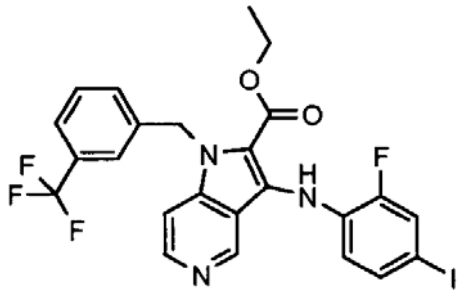
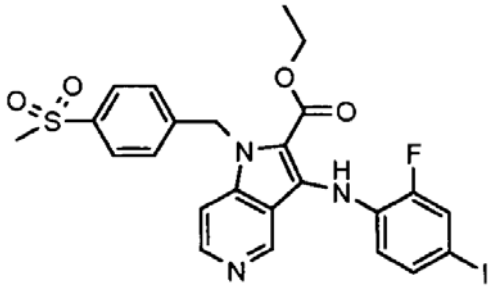
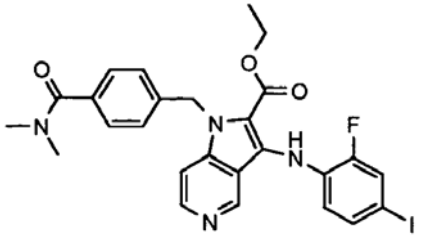
[**0404**] Método A: Si-PPC, gradiente de acetato de etilo/ciclohexano

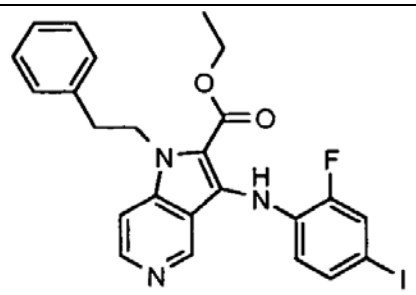
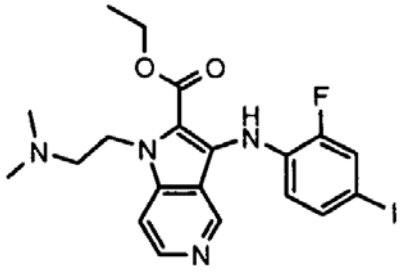
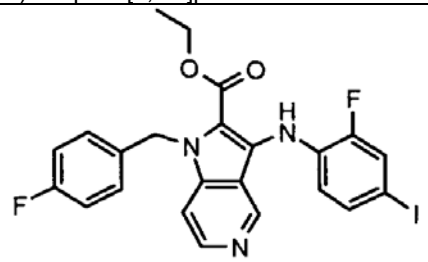
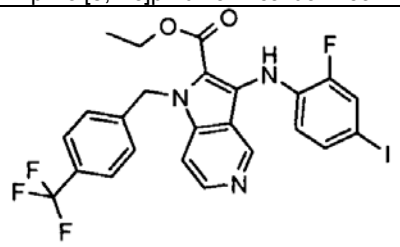
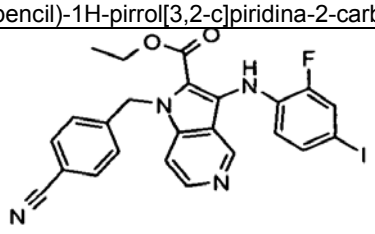
[**0405**] Método B: Si-PPC, gradiente de acetato de etilo/DCM

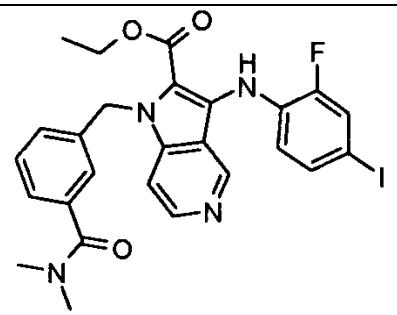
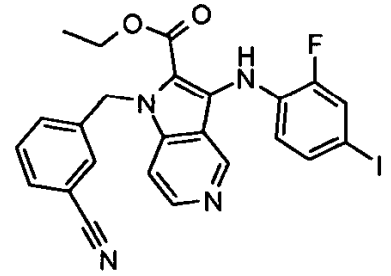
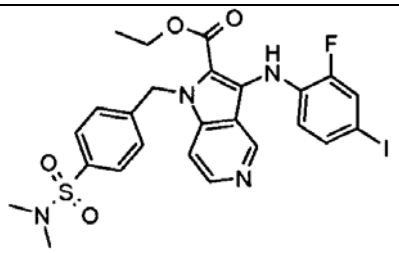
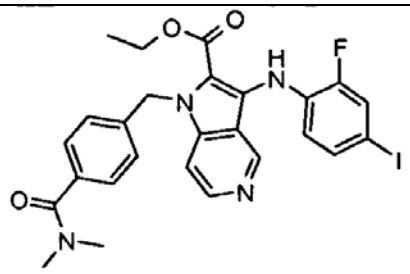
[**0406**] Método C: Si-PPC, gradiente de metanol/DCM

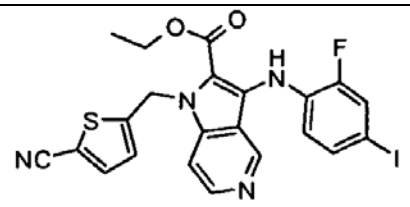
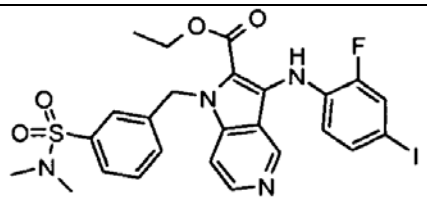
[**0407**] Método D: Si-PPC, gradiente de éter/pentano, a continuación un gradiente de metanol/éter

Estructura/nombre	Método de purificación	LCMS # R_T/M+	^{1}H RMN
 Éster etílico del ácido 1-etil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	2,52, 454	-
 Éster etílico del ácido 1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1 H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	2,61, 480	-
 Éster etílico del ácido 1-bencil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	B	2,61, 516	-
 Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-piridin-4-ilmetil-1 H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	-	($CDCl_3$) 1.28 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.33 (2H, t, J = 7.1Hz), 5.71 (2H, s), 6.93 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4), 7.49 (1H, dd, J = 10.1, 1.9Hz), 7.66 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.54 (2H, d, J = 5.1Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.0Hz)
 Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-piridin-3-ilmetil-1	C	2,24, 517	-

H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico			
 Éster etílico del ácido 1-(2-fluoro-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	-	($CDCl_3$) 1.28 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.35 (2H, t, J = 7.1Hz), 5.77 (2H, s), 6.63 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.00 (3H, m), 7.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 7.72 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.0Hz)
 Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	-	($CDCl_3$) 1.28 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.34 (2H, t, J = 7.1Hz), 5.74 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.20 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 7.37 (4H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 7.52 (1H, d, J= 7.8Hz), 7.65 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.0Hz)
 Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-metanosulfonil-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	-	($CDCl_3$) 1.30 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.34 (2H, t, J = 7.1Hz), 5.79 (2H, s), 6.93 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.21 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4), 7.48 (1H, dd, J = 10.1, 1.9Hz), 7.61 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.41 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.0Hz)
 Éster etílico del ácido 1-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	2,57, 587	-

 Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-fenetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	-	(CDCl3) 1.44 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.2Hz), 4.43 (2H, t, J = 7.1Hz), 4.68 (2H, t, J = 7.2Hz), 6.83 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.03 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 7.08 (2H, m), 7.26 (4H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.2, 1.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.72 (1H, d, J = 1.0Hz).
 Éster etílico del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	J	1,85, 497	-
 Éster etílico del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	2,87, 534	-
 Éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	B	3,06, 584	-
 Éster etílico del ácido 1-(4-ciano-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	B	2,76, 541	-

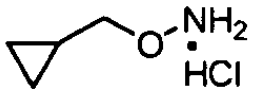
 Éster etílico del ácido 1-(3-dimetilcarbamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	2,71, 587	-
 Éster etílico del ácido 1-(3-ciano-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	B	2,75, 541	-
 Éster etílico del ácido 1-(4-dimetilsulfamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	2,77, 623	-
 Éster etílico del ácido 1-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	2,56, 587	-

 Éster etílico del ácido 1-(5-ciano-tiofen-2-ilmetil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil amino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	2,88, 547	-
 Éster etílico del ácido 1-(3-dimetilsulfamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fe nilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	2,33, 623	-

Notas a pie de página para los datos tabulados, # LCMS método B

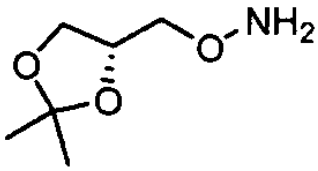
[**0408**] SÍNTESIS DE HIDROXILAMINAS SELECCIONADAS

[**0409**] Clorhidrato de Ciclopropilmetilhidroxilamina



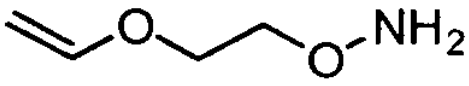
[**0410**] Preparado según Marquez et al (2005) Synth. Comm. 35(17):2265-2269

[**0411**] O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina



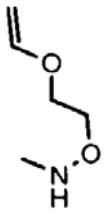
[**0412**] Preparado según Bailey et al (1991) J. Med. Chem. 34(1):57-65

[**0413**] O-(2-Viniloxi-etil)-hidroxilamina



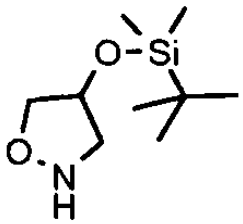
[0414] Preparado según WO 0206213

[**0415**] N-Metil-O-(2-vinilooxi-etil)-hidroxilamina



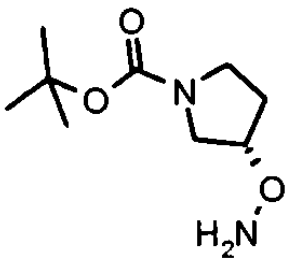
[0416] Se añadió formaldehído (37% en peso en agua, 80 μL, 1,0 mmol) a una solución enfriada (0°C) de O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (105 mg, 1,0 mmol) en etanol (1 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de para-toluen sulfonato de piridinio (250 mg, 1,0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (70 mg, 1,1 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 mL), a continuación se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL). El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado como un aceite (84 mg, 71 %). 1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) 6,44-6,55 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,82-3,96 (m, 4H), 2,59 (s, 3H).

[**0417**] 4-(tert-Butil-dimetil-silaniloxil-isoxazolidina

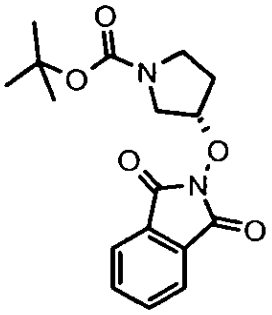


[**0418**] Se añadió tert-butil-dimetil-clorosilano (0,5 g, 3,21 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de isoxazolidin-4-ol (0,40 g, 3,18 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de la evaporación del disolvente y el residuo resultante se dividió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 20 mL), a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (0,62 g, 96%). 1H RMN ($EDCl_3$, 400 MHz) 5,52 (s, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 3,45-3,62 (m, 1H), 3,80-4,05 (m, 1H), 2,80-3,05 (m, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

[**0419**] Éster tert-butílico del ácido (S)-3-aminooxi-pirrolidina-1-carboxílico



[**0420**] Etapa 1: Éster tert-butílico del ácido (S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilooxi]-pirrolidina-1-carboxílico

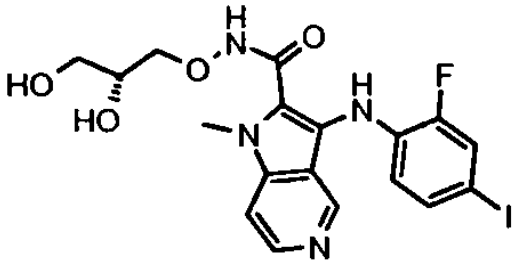


[**0421**] Se disolvió éster tert-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (1,37 g, 7,31 mmol) en THF (20 mL), a continuación se añadieron 2-hidroxi-isoindol-1,3-diona (1,19 g, 7,31 mmol) y trifenilfosfina (1,92 g, 7,31 mmol). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,33 mL, 8,04 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (Si- PPC, DCM: EtOAc, gradiente 100:0 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,43 g, 59%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) 7,86 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 4,94-5,02 (m, 1H), 3,66-3,84 (m, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

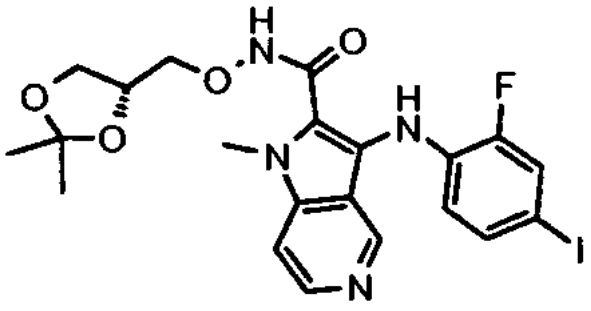
[**0422**] Etapa 2: Éster tert-butílico del ácido (S)-3-aminooxi-pirrolidina-1-carboxílico

[**0423**] Se añadio metil hidrazina (0,23 mL, 4,40 mmol) gota a gota durante 5 minutos a una solución de éster tert-butílico del ácido (S)-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilooxi)-pirrolidina-1-carboxílico (1,43 g, 4,3 mmol) en DCM (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación sde evaporó. El residuo resultante se suspendió en dietil éter (10 mL) y el sólido se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,86 g, 99%). 1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) 4,24-4,26 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

[**0424**] EJEMPLO 5: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino]-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0425**] Etapa 1: ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilometoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

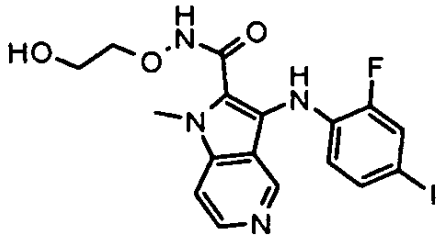


[**0426**] Se calentó a 65°C durante 2,5 horas una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (90 mg, 0,21 mmol), solución acuosa de NaOH 1N (0,22 ml, 0,22 mmol) y etanol (3 ml). La mezcla de reacción se concentró y a continuación formó un azeótropo con tolueno (2 x 5 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (5 ml) y se añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (49 mg, 0,41 mmol), EDCI (49 mg, 0,26 mmol), HOBt (39 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (109 μl, 0,62 mmol). Después de agitar durante 19 horas, se evaporó el disolvente y el residuo se dividió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se filtró y se evaporó para producir un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, pentano: acetato de etilo, gradiente 50:50 a 0:100) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (71 mg, 65%). LCMS (método B): RT = 2,87 min, M+H+ =542.

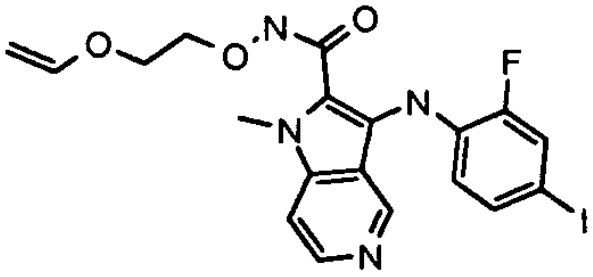
[0427] Etapa 2: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino]-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0428**] Se disolvió en metanol (0,5 ml) ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (71 mg, 0,13 mmol) y se cargó en un cartucho Isolate® SCX-2 (5g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol (15 ml) y el producto deseado se eluyó posteriormente utilzando NH_3 2M en MeOH. El eluyente se recogió y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatrografía "flash" (Si- PPC, diclorometano: MeOH, gradiente 100:0 a 90:10) seguido de HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5 fenil/hexilo, TFA al 0,1% en agua en un gradiente de acetonitrilo 100:0 a 40:60) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 15%). LCMS (método A): RT = 4,83 min, M+H+ = 501. 1H RMN (d_4-MeOH, 400MHz) 8,61 (s, 1H), 8,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,0 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 6,37 (dd, J = 9,0 Hz, 9,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 2H), 3,47-3,59 (m, 2H).

[0429] EJEMPLO 6: 2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0430**] Etapa 1: (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



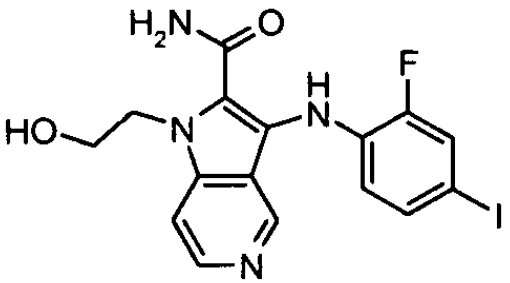
[**0431**] Se calentó a 65°C durante 1,5 horas una mezcla de éster etílico del ácido etil 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,25 ml) y MeOH (3,0 ml). La mezcla de reacción se concentró y formó un azeótropo con tolueno (2 x 2 ml) para producir un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (4 ml) y se añadieron O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (47 mg, 0,46 mmol), EDCI (55 mg, 0,29 mmol), HOBt (43 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (119 μl, 0,68 mmol). Después de agitar durante 72 horas a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó y el residuo se dividió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se filtró y se evaporó para producir un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía

"flash" (Si- PPC, diclorometano: metanol, gradiente 100:0 a 90:10) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (64 mg, 57%). LCMS (método B): RT = 2,20 min, M+H+ = 497.

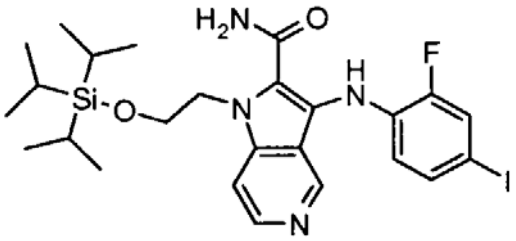
[0432] Etapa 2: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3.2-c]piridina-2-carboxílico

[**0433**] Se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas una mezcla de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (64 mg, 0,13 mmol), HCl acuoso 1N (0,39 mL) y MeOH (4,0 ml). Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (32 mg, 0,39 mmol), agitando de manera continua durante 10 minutos, a continuación la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se absorbió sobre HM-N y se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, diclorometano: MeOH, gradiente 100:0 a 85:15) seguido de HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5 fenil/hexilo, TFA al 0,1% en agua en un gradiente de acetonitrilo 95:5 a 50:50) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (16 mg, 27%). LCMS (método A): RT = 5,75 min, M+H+ = 471. 1H RMN (d_4-MeOH, 400MHz) 8,55 (s, 1H), 8,24 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 10,8 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,14 -7,19 (m, 1H), 6,35 (dd, J = 8,7 Hz, 8,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 4,5 Hz, 2H).

[**0434**] EJEMPLO 18: Amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino-1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0435**] Etapa 1: Amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico.



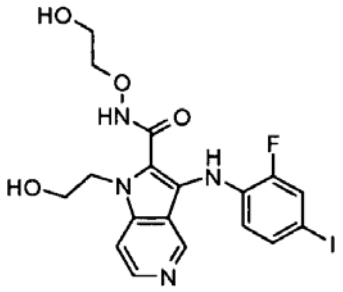
[0436] A una suspensión de éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (132 mg, 0,22 mmol) en etanol (3 mL), se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (0,23 mL, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C, se agitó durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y formó un azeótropo con tolueno. El residuo se suspendió en DMF y se añadieron cloruro de amonio (24 mg, 0,44 mmol), diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,88 mmol), y a continuación HATU (167 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de dividirse entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se aisló y se lavó con agua, a continuación con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (105 mg, 80%). LCMS (método B): RT = 3,03 min, M+H+ = 597.

[**0437**] Etapa 2: Amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino]-1-(2-hidroxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico.

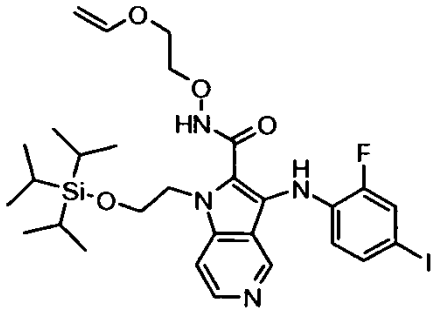
[0438] A una suspensión de amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en metanol, se añadió una solución 1M de HCl (0,34 mL, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a

reflujo y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de 5g SCX-2 eluyendo con MeOH, a continuación una solución 2M de amoniaco en MeOH. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron para producir un residuo that se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, MeOH : DCM, gradiente 0:100 a 20:80) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (40 mg, 53%). LCMS (método A): RT = 5,78 min, M+H+ = 441. 1H RMN (DMSO-D_6) 3,70 (2H, q, J = 5,3Hz), 4,53 (2H, t, J = 5,3Hz), 4,94 (1H, t, J = 5,3Hz), 6,19 (1H, t, J = 8,9Hz), 7,20 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J = 11,0, 2,0Hz), 7,60 (1H, dd, J = 6,0, 1,0Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,81 (2H, s, br), 8,28 (1H, d, J = 6,0Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,0Hz).

[**0439**] EJEMPLO 19: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-hidroxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0440**] Etapa 1: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



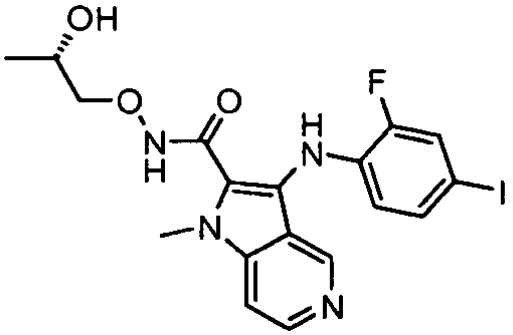
[**0441**] A una suspensión de éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (90 mg, 0,15 mmol) en etanol (2 mL), se añadió una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio (0,15 mL, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C, se agitó durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se formó un azeótropo con tolueno. El residuo resultante se suspendió en THF al que se añadieron O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (31 mg, 0,30 mmol), EDCI (37 mg, 0,19 mmol), HOBt (30 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (105 Pl, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h, a continuación se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, ciclohexano : EtOAc, gradiente 100:0 a 0:100). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (58 mg, 57%). LCMS (método B): RT = 3,24 min, M+H+ = 683.

[**0442**] Etapa 2: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

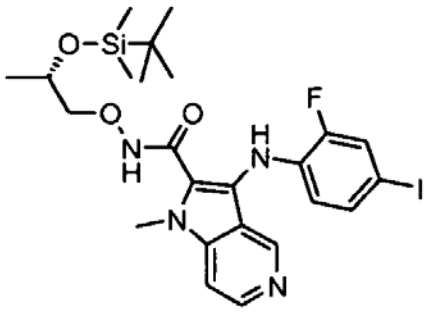
[**0443**] A una solución de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-triisopropilsilaniloxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (58 mg, 0,085 mmol) en THF (2 ML), se añadió una solución 1M de fluoruro de tert-butilamonio en THF (0,1 mL, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se pasó a través de un cartucho de 5g SCX-2 eluyendo con MeOH, a continuación una solución 2M de amoniaco en MeOH. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía "flash" (Si- PPC, MeOH : DCM, gradiente 0:100 a 30:70). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (16 mg, 38%). LCMS (método A): RT = 5,13 min, M+H+ = 501. 1H RMN (CDOD) 3,70 (2H, m), 3,90 (2H, t, J = 5,3Hz), 3,94 (2H, m), 4,60 (2H, t, J =

5,3Hz), 6,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,2 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 10,9, 1,9 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 6,2, 0,9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,58 (1H, d, J = 0,9Hz).

[**0444**] Ejemplo 20: ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0445**] Etapa 1: [(S)-2-(tertbutildimetilsilaniloxi)-propoxil-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

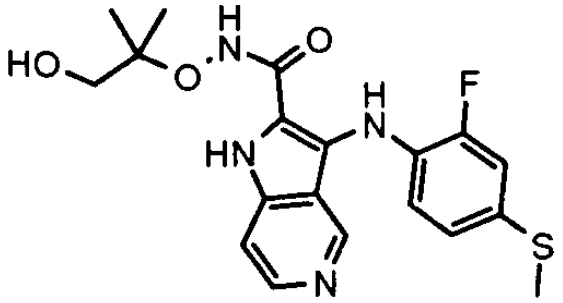


[**0446**] Se suspendieron en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (1 ml) la sal sódica del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (0,20 g, 0,46 mmol), O-[(S)-2-(tert-butildimetilsilaniloxi)-propil]-hidroxilamina (95 mg, 0,46 mmol), HOBT (69 mg, 0,51 mmol), EDCI (97 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía “flash” (SiO_2, gradiente 1-3% metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (171 mg, 62%). LCMS (método B): RT = 3,00 min, M+H+ = 599.

[0447] Etapa 2: ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

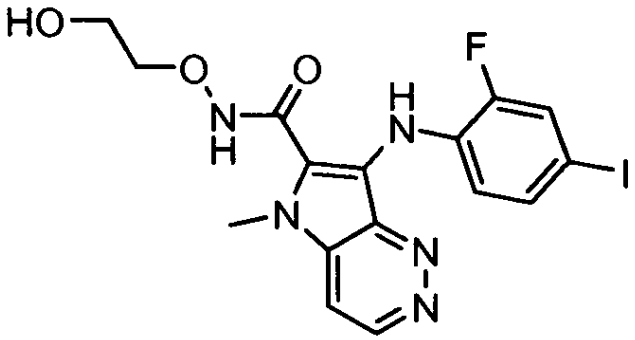
[**0448**] Se añadió TBAF (1,71 ml, solución 1N en THF, 1,71 mmol) a una solución de [(S)-2-(tert-butildimetilsilaniloxi)-propoxi]-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (171 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía “flash” (SiO_2, gradiente 0-10% metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (35 mg, 25%). 1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) 8,54 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,56-7,50 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 11,0, 2,1 Hz), 7,16-7,13 (1H, m), 6,18 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,81 (3H, s), 3,74-3,67 (1H, m), 3,57-3,55 (2H, m), 0,95 (3H, d, J = 5,99 Hz). LCMS (método A): RT = 5,82 min, M+H+ = 485.

[0449] Ejemplo 59: Semiformiato de (2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

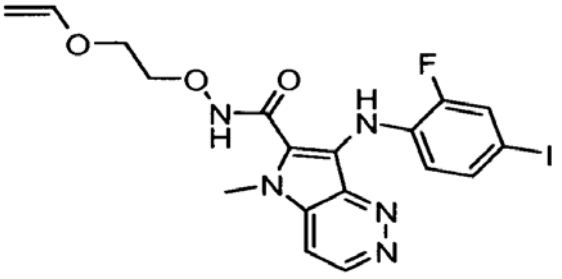


[**0450**] Se disolvió en IMS (5 ml) el éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (0,13 g, 0,38 mmol) antes de añadir NaOH 1 M (0,45 ml, 0,45 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en THF (3 ml). Se añadieron 2-aminooxi-2-metil-1-propanol (100 mg, 0,56 mmol), DIPEA (0,20 ml, 1,1 mmol) y HATU (210 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Al completar la reacción, se extrajo el disolvente al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, DCM: MeOH, gradiente 99:1 a 90:10) para producir un sólido naranja. El sólido narnja se purificó a continuación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5 fenilo/hexilo 0,1 % HCO_2H en agua en un gradiente de acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título (semiformiato) como un sólido amarillo (7 mg, 5%). LCMS (método A): RT = 5,87 min, M+H+ = 405. 1H RMN (d_6-DMSO, 400MHz) 1,10 (6H, s), 2,42 (3H, s), 3,20 (2H, s), 6,58 (1H, t, J = 8,58 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,42, 2,06 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 12,05, 2,11 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 5,84, 1,11 Hz), 7,81 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 5,83 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,07 Hz).

[0451] Ejemplo 60: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico



[**0452**] Etapa 1: (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico

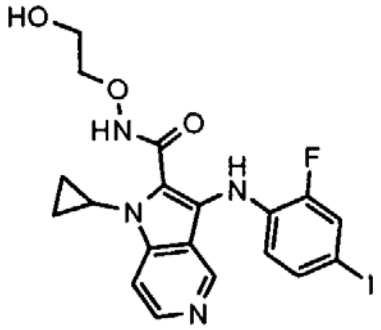


[**0453**] Se añadió hidróxido de sodio (0,9 mL, 1M) a una suspensión de éster etílico del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-5Hpirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico (242 mg, 0,55 mmol) en IMS (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo formó un azeótropo con tolueno (x 3) para producir un sólido. El sólido crudo resultante se suspendió THF y a continuación se añadieron HOBT (103 mg, 0,77 mmol), EDCI (136 mg, 0,69 mmol), DIPEA (0,144 ml, 0,83 mmol) y O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (85 mg, 0,825 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró a continuación al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), y se filtró antes de concentrarse al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0-90% de acetato de etilo en ciclohexano, a continuación 20% de metanol en acetato de etilo) para producir el compuesto del título como un sólido naranja (148 mg, 54%). LCMS (método B): RT = 2,64 min, M+H+ = 498.

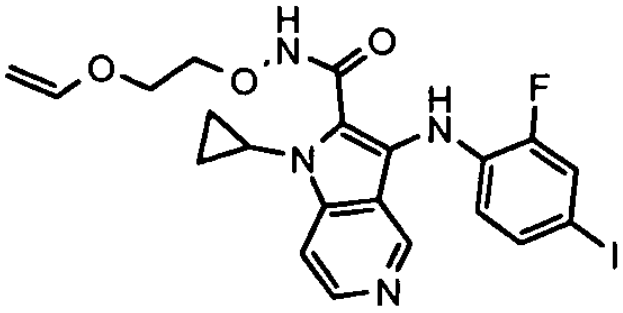
[**0454**] Etapa 2: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico

[**0455**] A una solución de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-5H-pirrol[3,2-c]piridazina-6-carboxílico (148 mg, 0,3 mmol) en metanol (5 mL), se añadió ácido clorhídrico cocentrado (3 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo/agua, se neutralizó con trietilamina y se sometió a HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5 fenil/hexilo, 0,1 % HCO_2H en agua en un gradiente of acetonitrilo 90:10 a 15:85) para producir el compuesto del título como un sólido naranja (82 mg, 52%). LCMS (método A): RT = 5,89 min, M+H+ = 471. 1H RMN (d_6-DMSO, 400MHz) 3,58 (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,95 (3H, s), 6,44 (1H, t, J = 8,85 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,56 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 1,02, 1,92 Hz), 7,94 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 6,27 Hz), 9,31 (1H, d, J = 6,52 Hz), 12,09 (1H, s).

[**0456**] Ejemplo 61: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0457**] Etapa 1: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



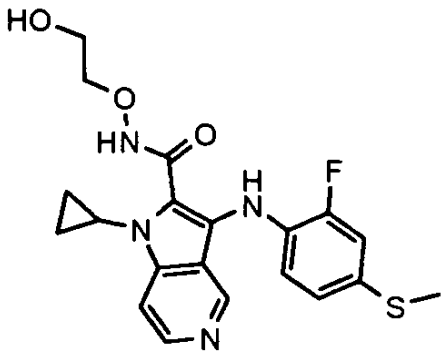
[**0458**] A una solución agitada de éster métilico del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (150,0 mg, 0,33 mmol) en THF anhidro (3.5 mL) y metanol anhidro (1,0 mL) bajo N_2 se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N recién

preparada (0,66 ml, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío y formó un azeótropo con tolueno (3 x 5 ml) para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se redisolvió en THF anhidro (6,6 ml). Se añadieron EDCI (127,0 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq) y HOBT (89,7 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadieron O-(2-viniloxietilo)-hidroxilamina (68,5 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq) y DIPEA (0,12 mL, 0,66 mmol, 2,0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16h. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, 0 a 20% de EtOH en DCM) para producir el producto deseado como un sólido amarillo pálido (57,5 mg, 33,1%). 1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,72 (s, 1H), 8,24 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,32 (m, 2H), 7,21 (ddd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,61-6,39 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,35-3,24 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H), 0,94-0,78 (m, 2H); LC-MS (método D): [M+H]+= 523,2, RT = 2,21 min.

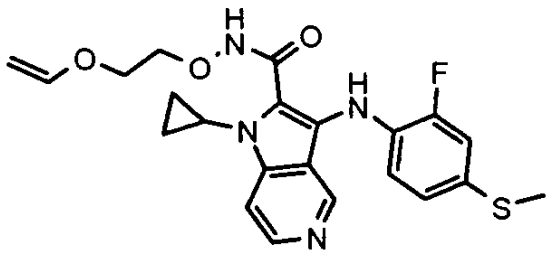
[0459] Etapa 2: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirroll[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0460**] A una solución agitada de la (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (57,0 mg, 0,109 mmol) en MeOH anhidro (5,5 mL) y THF anhidro (2,7 mL) bajo N_2, se añadió HCl 4 M en dioxano (817 μL, 0,327 mmol, 3,0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se extrajo el disolvente al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo (2.0 mL) y se cargó en un cartucho Phenomenex Strata-X (5 g). El cartucho se lavó con agua (10 mL) y metanol (15 ml). A continuación, el producto deseado se eluyó utilizando amoniaco 2 M en MeOH. La trituración a partir de DCM-hexano produjo el compuesto del título como un sólido color castaña (32,9 mg, 60,8%). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,70-7,41 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 8,50 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 3,87 (dd, J= 6,31 Hz, 2H), 3,70-3,39 (m, 3H), 1,27 (br s, 1H), 1,18-1,03 (m, 2H), 0,90-0,67 (m, 2H); LC-MS (método C): [M+H]+= 497,0, RT = 0,57 min.

[**0461**] Ejemplo 62: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilsulfanilo-fenilamino]-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0462**] Etapa 1: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilsulfanilo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



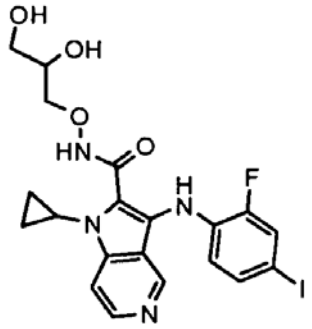
[**0463**] Este compuesto se preparó de manera análoga a la (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1Hpirrol[3,2-c]-piridina-2-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico como material de partida. 1H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,50 (br s, 1H), 8,60 (d, J = 0,88 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,97 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 5,98 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,45 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,41 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 8,67 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 14,33

Hz, 1H), 6,33 (br s, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 14,33 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 6,82 Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,33-1,20 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 2H); LC-MS (método D): [M+H]+ = 443,3, RT = 2,17 min.

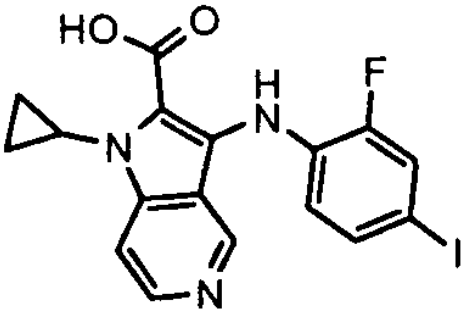
[**0464**] Etapa 2: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilosulfanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0465**] Este compuesto se preparó de manera análoga a la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico, utilizando la (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico como material de partida. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,70-7,41 (m, 3H), 7,20 (dd, J= 8,50 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 3,87 (dd, J = 6,31 Hz, 2H), 3,70-3,39 (m, 3H), 1,27 (br s, 1H), 1,18-1,03 (m, 2H), 0,90-0,67 (m, 2H); LC-MS (método D): [M+H]+= 417,0, RT = 1,61 min.

[**0466**] Ejemplo 63: (2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

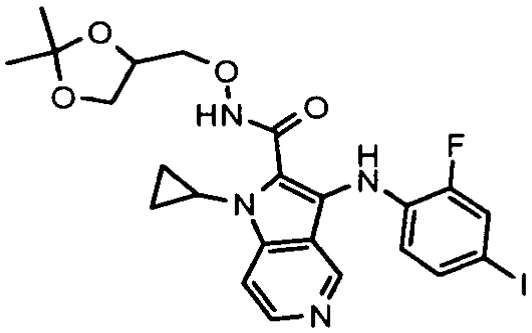


[**0467**] Etapa 1: Ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0468**] A una solución agitada de éster metílico del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (150,0 mg, 0,33 mmol) en THF anhidro (3,5 mL) y metanolanhidro (1,0 mL) bajo N_2 se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N recién preparada (0,66 ml, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1h. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío y formó un azeótropo con tolueno (3 x 5 ml) para producir un sólido amarillo. El sólido amarillo se redisolvió en agua (5 mL), y se concentró. Se añadió ácido acético (2 gotas). Precipitó un sólido amarillo, y el sólido se filtró, se aclaró bien con agua, y se secó en una bomba de vacío elevado para producir 243,6 mg (77,4%) del producto. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,53-3,28 (m, 1H), 1,20-1,07 (m, 2H), 0,85 (m, 2H); LC-MS (método C): [M+H]+= 438,0, RT = 0,67 min.

[**0469**] Etapa 2: (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino]-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

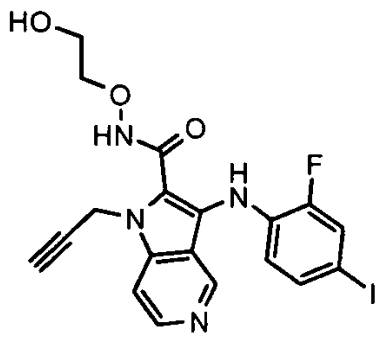


[**0470**] A una mezcla heterogénea del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (160,0 mg, 0,37 mmol) y O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (113,1 mg, 0,77 mmol, 2,1 eq) en N,N-dimetilformamida anhidra (5,7 mL) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (278,3 mg, 0,74 mmol, 2,0 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,46 mmol, 4,0 eq), y la mezcla de reacción homogénea resultante se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante16h. La mezcla de reacción se desactivó con MeOH (2 mL), y el material crudo se absorbió sobre sílice. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, 25 a 100% de EtOAc en hexano) para producir el producto como un sólido ceroso naranja (75,4 mg; 36,4%). LC-MS (método C): [M+H]+ 567,2, RT = 0,73 min.

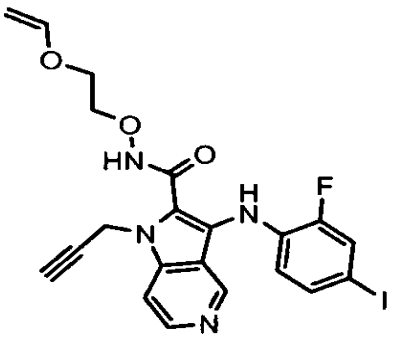
[0471] Etapa 3: (2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[**0472**] A la (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]-piridina-2-carboxílico (65,0 mg, 0,12 mmol) en metanol anhidro (1,8 mL) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1.0 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17h. El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo (2,0 mL) y se cargó sobre un cartucho Phenomenex Strata-X (5g). El cartucho se lavó con agua (10 mL) y metanol (15 ml). El producto deseado se eluyó a continuación utilizando amoniacod 2M en MeOH. Se extrajo el metanol al vacío para producir un aceite marrón, que se purificó mediante HPLC para obtener 3,3 mg (5,5%) del producto deseado como una sal de TFA. 1H-RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,45 (d, J = 6,81 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 6,77 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 10,76 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 9,6, 1H), 4,01-3,86 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,63-3,47 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 2H); LC-MS (método D): [M+H]+= 527,0, RT = 3,33 min.

[**0473**] Ejemplo 64: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-pronilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0474**] Etapa 1: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-prop-2-inil-1-H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

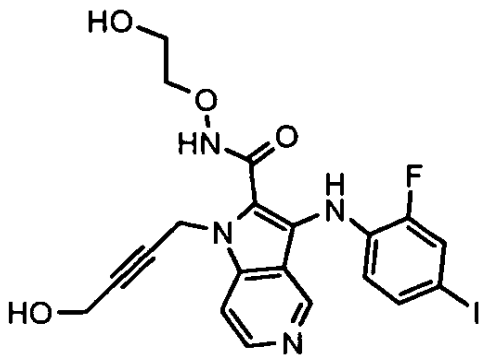


[**0475**] A una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-prop-2-inilo-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (55,0 mg, 0,12 mmol) en THF anhidro (1,0 mL) y MeOH (0.5 mL) bajo N_2 se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N recién preparada (0,24 ml, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1h. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío y formó un azeótropo con tolueno (3 x 5 ml) para producir un sólido de color castaña. El sólido de color castaña se redisolvió en THF anhidro (2,4 ml). Se añadieron EDCI (45,2 mg, 0,24 mmol, 2,0 eq) y HOBT (35,0 mg, 0,26 mmol, 2,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Despuésd de 5 minutos, se añadieron O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (14,6 mg, 0,14 mmol, 1,2 eq) y DIPEA (82,2 μL, 0,47 mmol, 4,0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 24h. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, EtOAc : MeOH, gradiente 100:1 1 a 50:50) para producir el producto deseado como un sólido amarillo (34,4 mg, 56,0%). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,79-7,47 (m, 3H), 7,24 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 14,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,35-6,15 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,27-4,11 (m, 1H), 4,11-3,90 (m, 4H), 3,92-3,70 (m, 2H); LC-MS (método D): [M+H]+= 521,0, RT = 2,18 min.

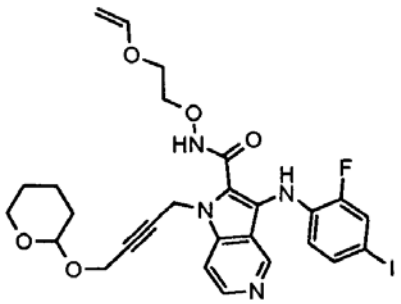
[**0476**] Etapa 2: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino]-1-prop-2-inilo-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[0477] A una solución agitada de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-prop-2-inilo-1-H pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (35,0 mg, 0,067 mmol) en MeOH anhidro (6,7 mL) y THF anhidro (3,4 mL) bajo N_2 se añadió HCl 4 M HCl en dioxano (50 μL, 0,20 mmol, 3,0 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3h, se extrajo el disolvente al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo (2,0 mL) y se cargó en un cartucho Phenomenex Strata-X (5g). El cartucho se lavó con agua (10 mL) y MeOH (15 ml). El producto deseado se eluyó a continuación utilizando amoniaco 2M en MeOH. La trituración a partir de DCM-hexano produjo el compuesto del título como un sólido amarillo (32,7 mg, 98,5%). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,58 (d, J = 0,82 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 7,79-7,62 (m, 2H), 7,60-7,47 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 1H), 6,34-6,15 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,77 (amplia s, 1H), 3,84 (t, J = 4,54 Hz, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H); LC-MS (método E): [M+H]+= 495,1, RT = 3,54 min.

[0478] Ejemplo 65: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino]-1-(4-hidroxi-but-2-inilo)-1-H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0479**] Etapa 1: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-2-inilo]-1-H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

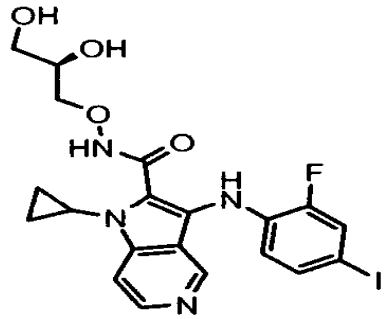


[**0480**] A una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-but-2-inilo]-1-H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (147,0 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro (1,0 mL) y MeOD (3,0 mL) bajo N_2 se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N recién preparada (0.51 ml, 2.0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1h. La mezcla de reacción resultante se evaporó al vacío formó un azeótropo con tolueno (3 x 5 ml) para producir una espuma amarilla. La espuma amarilla se redisolvió en THF anhidro (7,9 ml). Se añadieron EDCI (103,3 mg, 0,54 mmol, 2,2 eq) y HOBT (72,8 mg, 0,54 mmol, 2,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadieron O-(2-viniloxi-etilo)-hidroxilamina (50,5 mg, 0,49 mmol, 2,0 eq) y DIPEA (0,19 mL, 1,10 mmol, 4,5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 17h. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía "flash" en columna (sílice, ISCO, 45 mL/min, Hexano : EtOAc, gradiente 100:1 1 a 1:100) para producir el producto deseado como un sólido amarillo (47,2 mg, 30,3%). 1H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,95 Hz, 1H), 7,54-7,36 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,43-6,34 (m, 2H), 6,20 (amplia s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 4H), 4,03 (dd, J = 6,80, 2,4 Hz, 1H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 4H); LC-MS (método C): [M+H]+ = 635,1, RT = 0,839 min.

[**0481**] Etapa 2: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-hidroxi-but-2-inilo)-1-H-pirrol[3,2-c]pirridina-2-carboxílico

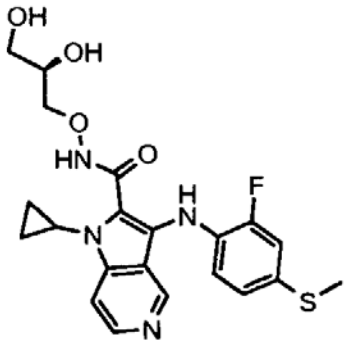
[0482] A una solución agitada de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-but-2-inilo]-1-H-pirrol [3,2-c]piridina-2-carboxílico (47,0 mg, 0,075 mmol) en MeOH anhidro (3,0 mL) bajo N_2 se añadió HCl 4 M en dioxano (0,10 mL, 0,40 mmol, 5,5 eq), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, el disolvente se extrajo al vacío y el residuo se redisolvió en acetonitrilo (2,0 mL) y se cargó sobre un cartucho de Phenomenex Strata-X (5g). El cartucho se lavó con agua (10 mL) y metanol (15 ml). El producto deseado se eluyó a continuación utilizando amoniaco 2M en MeOH. La trituración a partir de DCM-hexano produjo el compuesto del título como un sólido amarillo (14,1 mg, 36,3%). 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,66 (amplia s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,86 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 11,03, 1,6 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,23 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,18 (t, J = 5,96 Hz, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,02 (d, J = 4,25 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 4,76 Hz, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H); LC-MS (método D): [M+H]+ = 525,1, RT = 1,59 min.

[**0483**] Ejemplo 66: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



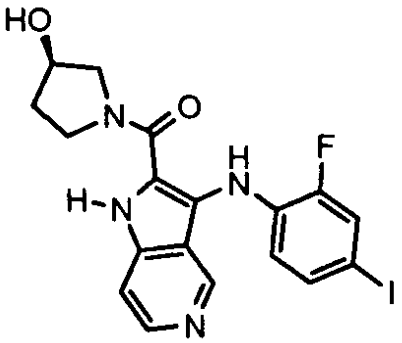
[**0484**] El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico sustituyendo la O-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina pot O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina. 1H-RMN (500 MHz, DATSO-d_6) δ ppm 11,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,86 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,69 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 8,81 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 4,05 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 5,43 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 9,88, 2,80 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (amplia s, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 2H); LC-MS (método E): [M+H]+= 527,1, RT = 7,31 min.

[**0485**] Ejemplo 67: ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-1-H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0486**] El compuesto del título se preparó de manera análoga a la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico, sustituyendo la O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina por O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina. 1H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6). δ ppm 11,58 (amplia s, 1H), 8,51 (d, J = 0,83 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,88, 1,20 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 12,13, 2,50 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,46, 2,50 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 8,99 Hz, 1H), 4,94-4,78 (m, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 9,91 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 9,85, 7,0 Hz, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,15-1,08 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H); LC-MS (método C): [M+H]+= 447,2, RT = 0,479 min.

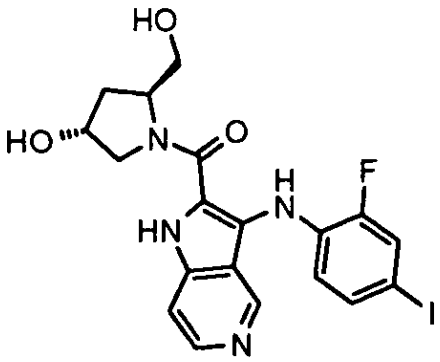
[0487] Ejemplo 68: D-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona



[**0488**] Se calentó a 75°C durante 1 hora una mezcla de éster etílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), hidróxido de sodio acuoso 1N (0,50 mL, 2,2 eq), THF (1,50 mL) y MeOH (0.5 mL) a. La mezcla de reacción se concentró y formó un azeótropo con tolueno (3 x 2 ml) para producir el intermedio de sal sódica como espuma. El residuo crudo se disolvió en THF anhidro (4,7 ml). A continuación, se añadieron clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol, (58,1 mg, 0,4 mmol), EDCI (94,6 mg,

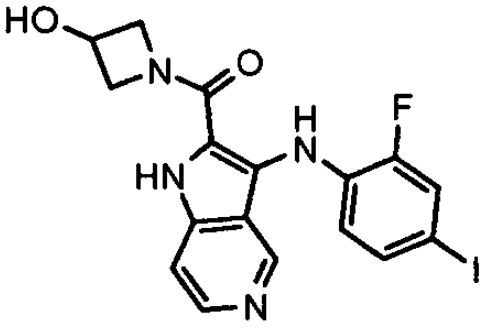
0,48 mmol, 2,1 eq), HOBt (66,7 mg, 0,48 mmol, 2,1 eq) y DIPEA (164 μL, 0,94 mmol, 4,0 eq). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se absorbió sobre sílice. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía "flash" (sílice, ISCO, 45 mL/min, EtOAc: MeOH, gradiente 100:0 a 60:40). La cristalización a partir de diclorometano: hexano produjo el compuesto del título como un sólido amarillo (93,1 mg, 85%). 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,99 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,54, 2,0, 1,11 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 8,84 Hz, 1H), 4,54-4,28 (m, 1H), 3,73 (amplia s, 2H), 3,58-3,37 (m, 2H), 1,93 (m, 2H); LC-MS (método E): [M+H]+= 467,1, RT = 3,60 min.

[**0489**] Ejemplo 69: [3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il]-((2S,4R]-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-metanona



[**0490**] El compuesto del título se preparó de manera análoga a la [3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona, sustituyendo el clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol por clorhidrato de (3R,5S)-5-hidroximetil-pirrolidin-3-ol. 1H-RMN (400 MHz, MeOD). δ ppm 8,62 (d, J = 1,02 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,99 Hz, 1H), 7,52-7,35 (m, 2H), 7,34-7,16 (m, 1H), 6,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 1H), 3,71-3,44 (m, 4H), 2,19-1,90 (m, 2H); LC-MS (método E): [M+H]+= 497,1, RT = 3,37 min.

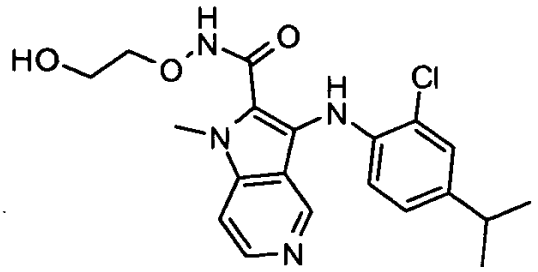
[**0491**] Ejemplo 70: [3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il]-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-metanona



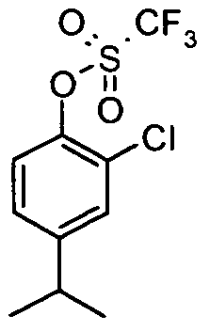
[**0492**] El compuesto del título se preparó de manera análoga a la [3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona, sustituyendo el clorhidrato de (R)-pirrolidin-3-ol por clorhidrato de azetidin-3-ol. 1H-RMN (400 MHz, MeOD). δ ppm 8,84 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,58 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 10,88 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 8,83

Hz, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,50-4,31 (m, 2H), 4,19-3,82 (m, 2H); LC-MS (método E): [M+H]+ = 453,1, RT = 3,55 min.

[0493] Ejemplo 71: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-cloro-4-isopropil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

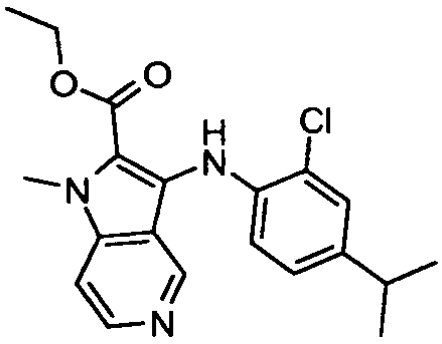


[0494] Etapa 1: Éster 2-cloro-4-isopropil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico



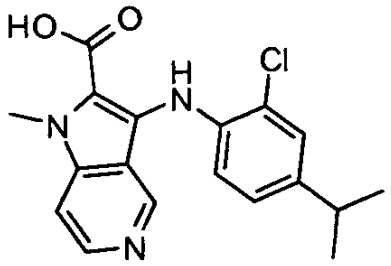
[**0495**] Se disolvió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,14 g, 7,6 mmol) en DCM (5 ml) y se enfrió hasta 5°C. A esto se añadió 2-cloro-4-isopropil-fenol (1,23 g, 7,2 mmol), en 10 ml de DCM y 1,75 ml de piridina, gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 2 horas. La solución oscura resultante se lavó con HCl 1 M (20 ml), agua (20 ml) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). El extracto de DCM se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja oscuro (1,71 g, 78%). 1H RMN ($CDCl_3$) 1,22-1,29 (6 H, d, J = 6,87 Hz), 2,88-3,00 (1 H, sept, J = 6,89 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,36 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 2,17 Hz).

[**0496**] Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-(2-cloro-4-isopropil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[0497] Se calentó a 120°C durante 18 horas una solución desgasificada de éster etílico del ácido 3-amino-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (300 mg, 1,4 mmol), éster 2-cloro-4-isopropil-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (700 mg, 2,3 mmol), Pd_2dba_3 (63 mg, 0,068 mmol), Xantphos (79 mg, 0,14 mmol) y K_3PO_4 (0,58 g, 2,7 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite ®. El filtrado se concentró al vacío para producir una goma marrón. La goma se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-SPE, DCM: EtOAc, 90: 10) para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla (120 mg, 24%). LCMS (método B): RT = 2,82 min, M+H+ = 372.

[**0498**] Etapa 3: Ácido 3-(2-cloro-4-isopropil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

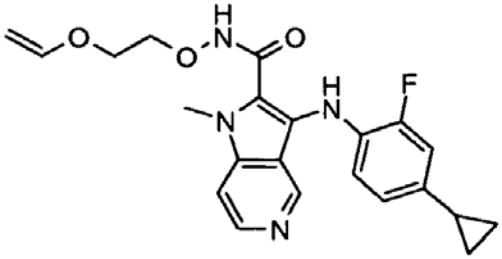


[**0499**] Se calentó a 60°C durante 3 horas una solución de éster etílico del ácido 3-(2-cloro-4-isopropil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (230 mg, 0,62 mmol) y NaOH 1 M (0,74ml, 7,4 mmol) en DMS (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se acidificó hasta pH 5 utilizando HCl 1 M. La suspensión amarilla final se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (220 mg, 100%). LCMS (método B): RT = 2,53 min, M+H+ = 344.

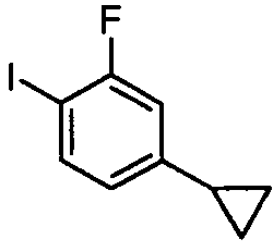
[**0500**] Etapa 4: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-cloro-4-isopropil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[0501] Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una suspensión de ácido 3-(2-cloro-4-isopropil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (0,22 g, 0,65 mmol), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,10 g, 0,98 mmol), HATU (0,37g, 0,98 mmol) y DIPEA (0,33 ml, 1,9 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPE, DCM: MeOH, gradiente 99:1 a 90:10) para producir una goma naranja (337 mg). Este material se disolvió en IMS (5 ml) y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1M (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación el producto crudo se aisló utilizando un cartucho SCX-2 (gradiente 0:100, a continuación 100:0 NH_3 2 M en MeOH:MeOH), las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, diclorometano:metanol gradiente 100:0 a 92:8) produjo el compuesto del título como un aceite vidrioso amarillo (21 mg, 8% sobre dos etapas). LCMS (método A): RT 6,14, M+H+ 403. 1H RMN ($EDCl_3$) 8,58 (1 H, s), 8,41-8,36 (1 H, m), 7,30 (1 H, d, J = 6,08 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 1,99 Hz), 6,87 (1 H, dd, J = 8,33, 2,02 Hz), 6,47 (1 H, dd, J = 8,34, 3,82 Hz), 5,85 (1 H, s), 4,11 (3 H, s), 3,97-3,90 (2 H, m), 3,71 (2 H, dd, J = 5,23, 3,41 Hz), 2,78 (1H, m), 1,22-1,13 (6 H, m).

[0502] Ejemplo 72: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolr[3,2-c]piridina-2-carboxílico

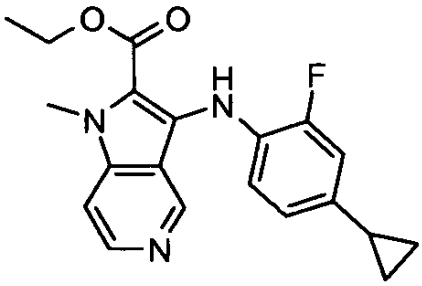


[**0503**] Etapa 1: 4-ciclopropil-2-fluoro-1-yodo-benceno



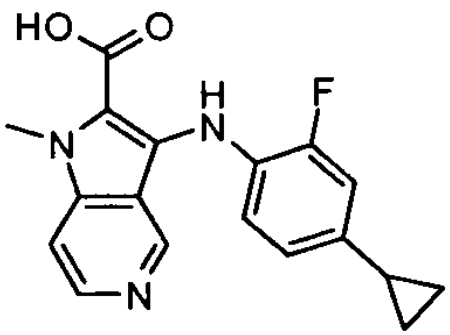
[**0504**] Se disolvió en agua (5 ml) y se enfrió hasta 0°C 4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamina (400 mg, 2,65 mmol). Se añadió gota a gota lentamente ácido sulfúrico concentrado (1,6 ml), seguido de una solución de nitrito de sodio (0,18 ml, 2,65 mmol) en agua (1 ml). La mezcla resultante se añadió a una solución de yoduro de potasio (0,43 g, 5,30 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, a continuación se dejó enfriar y se extrajo con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, pentano) produjeron el compuesto del título como un aceite amarillo claro (490 mg, 71%). 1H RMN ($CDCl_3$) 0,60-0,77 (2 H, m), 0,94-1,06 (2 H, m), 1,81-1,90 (1 H, m), 6,64 (1 H, dd, J = 8,17, 2,01 Hz), 6,74-6,96 (1 H, m), 7,53-7,64 (1H, m).

[**0505**] Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[0506] Se calentó a 110°C durante 18 horas una solución desgasificada de éster etílico del ácido 3-amino-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (521 mg, 2,4 mmol), 4-ciclopropil-2-fluoro-1-yodo-benceno (810 mg, 3,09 mmol), Pd_2dba_3 (154 mg, 0,168 mmol), Xantphos (194 mg, 0,336 mmol) y carbonato de cesio (1,95 g, 6,0 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite ®. El filtrado se lavó con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir una goma marrón. La goma se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, DCM: MeOH, 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (197 mg, 23%). LCMS (método B): RT = 2,65 min, M+H+ = 354.

[**0507**] Etapa 3: Ácido 3-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



[**0508**] Se calentó a 60°C durante 2 horas una solución de éster etílico del ácido 3-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (197 mg, 0,50 mmol) y NaOH 1M

(1,02 m, 1,02 mmol) en IMS (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se acidificó hasta pH 4 utilizando ácido acético. El sólido marrón se filtró, el residuo se secó para proporcionar el compuesto del título (161 mg, 97%). LCMS (método B): RT = 2,18 min, M+H+ = 326.

[**0509**] Etapa 4: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

[0510] Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una suspensión de ácido 3-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (88 mg, 0,25 mmol), O-(2-viniloxi-etilo)-hidroxilamina (0,28 mg, 0,28 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (0,052 ml, 0,30 mmol) en THF (3 ml). Al completar la reacción, la mezcla se concentró al vacío, a continuación se redisolvió en DCM. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía "flash" (Si-PPC, DCM: MeOH, gradiente 99:1 a 90:10) para producir un sólido amarillo (34 mg, 33%). LCMS (método B): RT = 2,46 min, M+H+ = 411. 1H RMN ($CDCl_3$): 8,58 (1 H, s), 8,41-8,36 (1 H, m), 7,30 (1 H, d, J = 6,08 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 1,99 Hz), 6,87 (1 H, dd, J = 8,33, 2,02 Hz), 6,47 (1 H, dd, J = 8,34, 3,82 Hz), 5,85 (1 H, s), 4,11 (3 H, s), 3,97-3,90 (2 H, m), 3,71 (2 H, dd, J = 5,23, 3,41 Hz), 2,78 (1H, m), 1,22-1,13 (6 H, m).

[0511] Compuestos preparados mediante métodos generales

[**0512**] Las amidas e hidroximatos se prepararon a partir del ácido apropiado mediante la utilización del método general de acoplamiento descrito a continuación. En algunos casos, el ácido intermedio no se aisló, la reacción de acoplamiento realizada en la sal de carboxilato crudo se produjo mediante el siguiente método general de saponificación.

[0513] Métodos general de saponificación

[0514] Se calentó a 70°C durante 1-4 horas una mezcla de éster de ácido carboxílico, NaOH acuoso 1N (1-2 eq.) y EtOH. La mezcla de reacción se concentró al vacío y formó un azeótropo con tolueno para producir la sal de carboxilato cruda.

[0515] Métodos generales de acoplamiento

[0516] Método A: El ácido carboxílico o sal de carboxilato apropiados se suspendieron en THF anhidro antes de añadir la hidroxilamina o amina apropiados (1-4 eq.), EDCI (1-1,5 eq.), HOBt (1-1,5 eq.) y DIPEA (2-4 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente hasta completar la reacción (LCMS/TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua antes de aislar la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a purificación.

[**0517**] Método B: El ácido carboxílico o la sal de carboxilato se disolvieron en DMF antes de añadir la hidroxilamina o amina apropiados (2-4 eq.), DIPEA (2-4 eq.) y HATU (1-2 eq.). Al completar la reacción, la solución se diluyó con agua y el precipitado sólido resultante se filtró o extrajo con acetato de etilo. El extracto con acetato de etilo se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a purificación.

[**0518**] Métodos generales de desprotección

[0519] Método A: Se añadió HCl acuoso a una mezcla del sustrato protegido en un disolvente apropiado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se neutralizó, se concentró al vacío y se sometió a purificación.

[**0520**] Método B: Se cargó una solución del sustrato en metanol sobre un cartucho Isolute® SCX-2. El cartucho se lavó a continuación con metanol antes de que el producto deseado se eluyera uilizando amoniaco 2 M en MeOH y el eluyente recogido se concentró a continuación para producir un residuo. El residuo se sometió a purificación.

[**0521**] Método C: Se añadió TBAF en THF a una solución del silil éter, la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a purificación.

[0522] Método D: Se añadió TFA al sustrato ya sea puro o como una solución en DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se sometió a purificación.

[**0523]** Método E: Se añadió al sustrato acoplado a temperatura ambiente una alícuota (3 equivalentes de mol) de HCL recién preparado en una solución de metanol [HCl concentrado (0,14 ml) en metanol (25 ml)]. La mezcla se agitó hasta que el análisis (TLC/LCMS) mostró un consumo completo del material de partida. El contenido se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en diclorometano y se trató con trietilamina (3 equivalentes de mol) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró a continuación al vacío y el residuo se sometió a purificación.

[**0524]** Métodos generales de purificación

[0525] Método A: Si-PPC, gradiente de acetato de etilo/ciclohexano

[0526] Método B: Si-PPC, gradiente de acetato de etilo/DCM

[0527] Método C: Si-PPC, gradiente de metanol/DCM

[**0528**] Método D: Si-PPC, gradiente de éter/pentano, a continuación gradiente de metanol/éter

[0529] Método E: HPLC de fase inversa Phenomenex Luna 5 fenil/hexilo, TFA al 0,1% en agua en un gradiente de metanol

[**0530**] Método F: HPLC de fase inversa Phenomenex Luna 5 fenil/hexilo, TFA al 0,1% en agua en a gradiente de acetonitrilo

[**0531**] Método G: HPLC de fase inversa Phenomenex Luna 5 fenil/hexilo, HCO_2H al 0,1% en agua en un gradiente de metanol

[**0532**] Método H: HPLC de fase inversa Phenomenex Luna 5 fenil/hexilo, HCO_2H al 0,1% en agua en un gradiente de acetonitrilo

[**0533**] Método 1: Se cargó una solución del sustrato en metanol sobre un cartucho Isolute® SCX-2. El cartucho se lavó a continuación con metanol antes de que el producto deseado se eluyera uilizando amoniaco 2 M en MeOH.

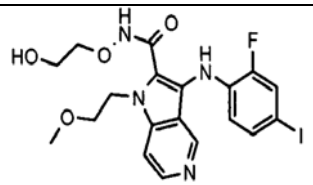
[0534] Método J: NH_2-PPC, gradiente de metanol/éter o metanol/DCM

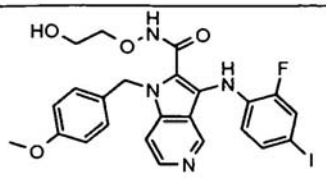
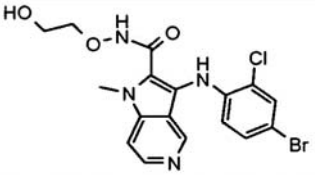
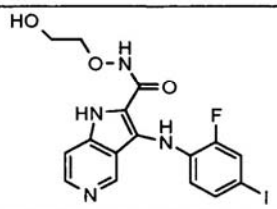
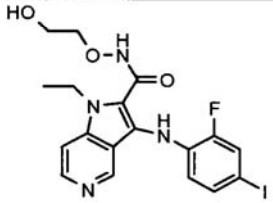
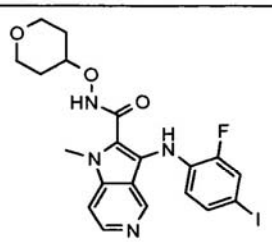
[**0535**] Análogos preparados mediante el método A de acoplamiento

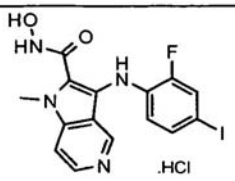
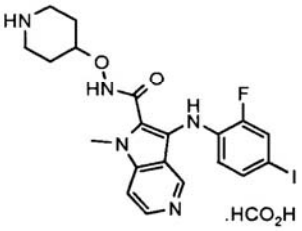
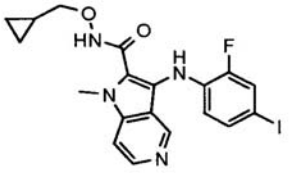
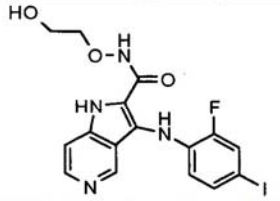
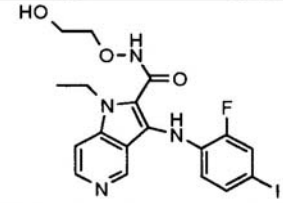
Las notas a pie de página, desviación de los métodos generales:
*LCMS método A; [1] triturado en metanol/acetato de etilo; [2] recristalizado a partir de metanol/agua, a continuación triturado e acetato de etilo; [3]triturado en acetato de etilo; [4]triturado en metanol al 5% en DCM; [5]triturado en metanol, recristalizado a partir de cloroformo/metanol; [6]triturado en metanol; [7]temperatura de reacción 45°C; [8]columna C18 de fase inversa utilizada; [9]triturado en acetonitrilo; [10]reacción de desprotección desarrollada a 50°C; [11]triturada en acetato de etilo/DCM; [12]reacción desarrollada en THF.

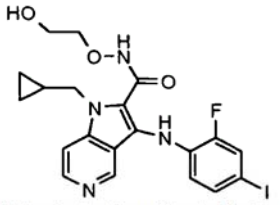
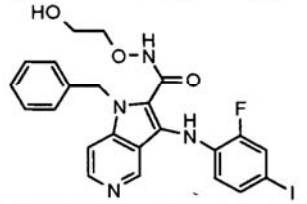
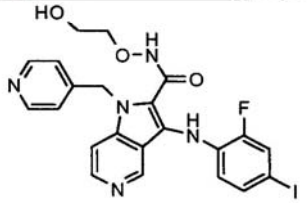
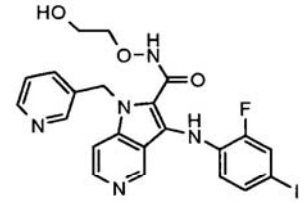
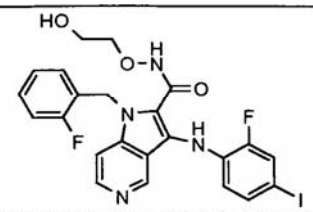
Tabla 1: Análogos preparados mediante el método de acoplamiento A

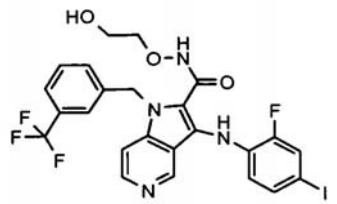
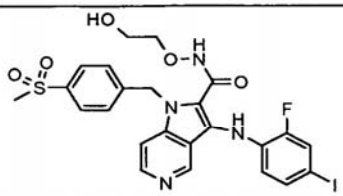
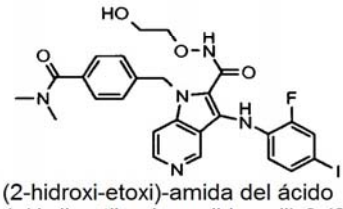
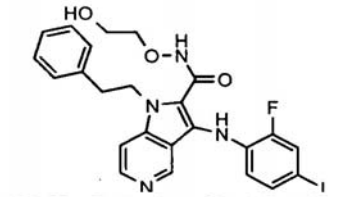
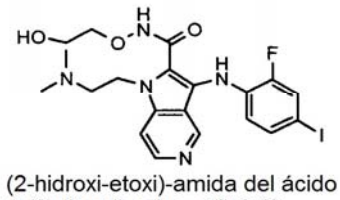
EJEMPLO #	Estructura/nombre	Método(s) de purificación del intermedio	Método de desprotección	Método(s) de purificación	LCMS* R_T/M+	^{1}H RMN (ppm)

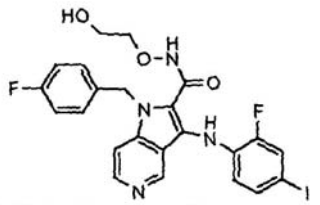
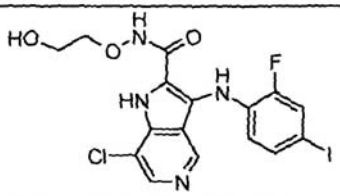
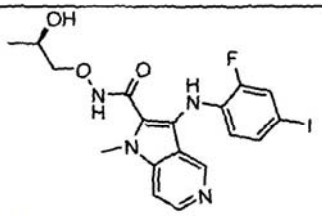
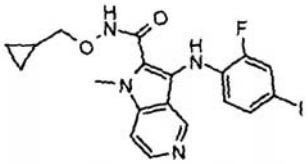
7	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	B	C	5,78, 515	(DMSO-D_6) 1.73 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.01 (1H, m), 6.22 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.20 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 11.1, 1.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.9, 1.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.61 (1H, d, J = 1Hz), 9.2 (2H, s, br)

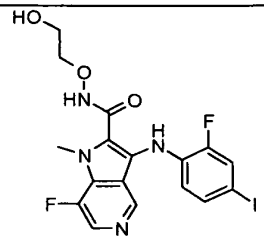
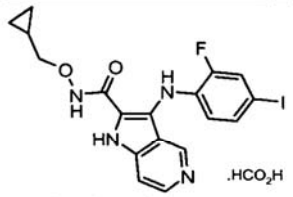
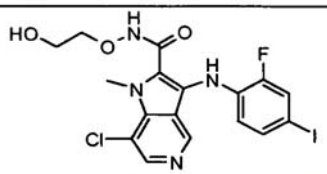
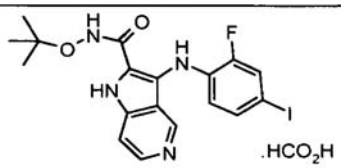
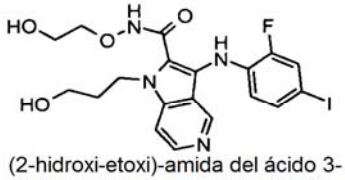
8	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	A, IMS	I, C	6.08, 577	(CD_3OD) 3.56 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (2H, m), 5.61 (2H, s), 6.38 (1H, t, J = 8.8Hz), 6.82 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.9, 1.9Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 8.28 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.0Hz)
9	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	[1]	A, IMS 40°C	[2]	5.36, 439/441	(CD_3OD) 3.66 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.42 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.8. 2.3Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.2, 1.0Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.58 (1H, s)
10	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	B	[4]	5.49, 457	(CD_3OD) 3.71 (2H, t, J = 4.5Hz), 3.99 (2H, t, J = 4.5Hz), 6.45 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.26 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.56 (1H, s)
11	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-etil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol [3,2-c]piridina-2-carboxílico	C [5]	B	-	5.76, 485	(CD_3OD) 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.66 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.36 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 8.7, 1.9, 1.0Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 8.29 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.0Hz)
12	 (tetrahidro-piran-4-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	-	-	I, D	5.84, 511	($DMSO-D_6$) 1.44 (2H, m), 1.73 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.78 (2H, dt, J = 11.8, 4.2Hz), 3.86 (3H, s), δ 3.87 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 9.0Hz), 7.19 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 11.1, 1.9Hz), 7.56 (1H, s, br), 7.59 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 8.32 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.0Hz), 11.39 (1H, s, br)

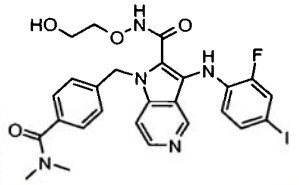
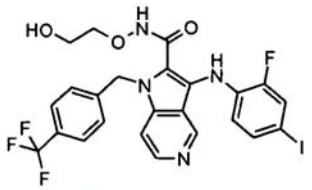
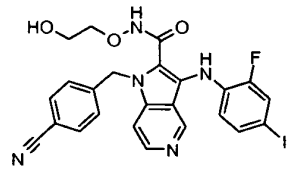
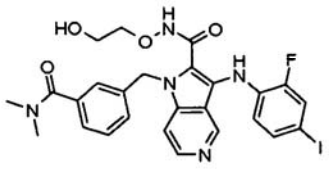
13	 sal de monoclorhidrato de la hidroxiamida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	D	A, IMS	[6]	5.31, 427	(DMSO-D_6) 3.99 (3H, s), 6.32 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.56 (1H, dd, J = 11.0, 1.9Hz), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd, J = 6.8, 1.4Hz), 8.54 (1H, d, J = 6.8Hz), 9.03 (1H, s), 9.61 (1H, s), 11.41 (1H, s), 15.00 (1H, s, br)
14	 sal de monoformiato de la (piperidin-4-iloxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol [3,2-c]piridina-2-carboxílico	D	A, MeOH	H	3.96, 510	(DMSO-D_6) 1.73 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.01 (1H, m), 6.22 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.20 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 11.1, 1.9Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 7.63 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.61 (1H, d, J = 1Hz), 9.2 (2H, s, br)
15	 ciclopropilmetoxi-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol [3,2-c]piridina-2-carboxílico	-	-	C	5.80, 411	(DMSO-D_6) 0.19 (2H, m), 0.48 (2H, m), 1.00 (1H, m), 3.55 (2H, d, J = 7.2Hz), 3.91 (3H, s), 6.31 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.21 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 11.1, 1.9Hz), 7.74 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 6.3Hz), 8.42 (1H, d, J = 6.3Hz), 8.83 (1H, s), 11.66 (1H, s)
21	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	B	[4]	5.49, 457	(CD_3OD) 3.71 (2H, t, J = 4.5Hz), 3.99 (2H, t, J = 4.5Hz), 6.45 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.26 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.56 (1H, s)
22	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-etil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C[6]	B	-	5.76, 485	(CD_3OD) 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.66 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.36 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 8.7, 1.9, 1.0Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 8.29 (1H, d, J = 6.1Hz),

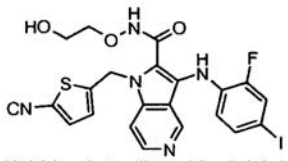
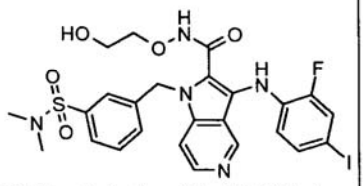
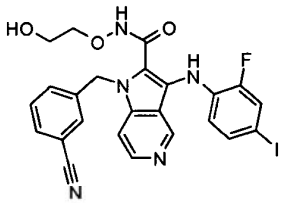
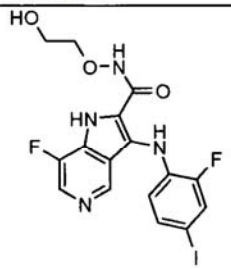
						8.61 (1H, d, J = 1.0Hz)
23	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	B	I, C	6.16, 511	(CD_3OD) 0.41 (2H, m), 0.51 (2H, m), 1.26 (1H, m), 3.66 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 7.0Hz), 6.36 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.20 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.2, 1.0Hz), 8.27 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.0Hz)
24	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-bencil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	B	A	H	6.49, 547	($DMSO-D_6$) 3.44 (2H, t, J = 4.7Hz), 3.71 (2H, t, J = 4.7Hz), 5.67 (2H, s), 6.27 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.10 (2H, m), 7.26 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 11.1, 2.0Hz), 7.57 (1H, s, br), 7.68 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.30 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.58 (1H, s)
25	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	C	A	I	4.26, 548	(CD_3OD) 3.55 (2H, m), 3.77 (2H, m), 5.84 (2H, s), 6.46 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.11 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.45 (2H, m), 8.68 (1H, s)
26	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-piridin-3-ilmetil-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	C	A	H	4.95, 548	(CD_3OD) 3.57 (2H, m), 3.79 (2H, m), 5.83 (2H, s), 6.43 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.24 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.0, 4.8Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.8, 2.0Hz), 7.61 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.33 (1H, d, J = 6Hz), 8.39 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.68 (1H, s)
27	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(2-fluoro-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	B	I, C	6.62, 565	(CD_3OD) 3.57 (2H, m), 3.78 (2H, m), 5.83 (2H, s), 6.40 (1H, t, J = 8.8Hz), 6.95 (1H, m), 7.08 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 10.8, 2.0Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.29 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.64 (1H, s)

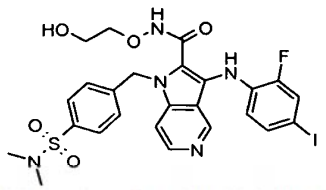
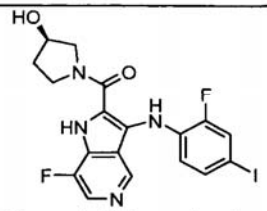
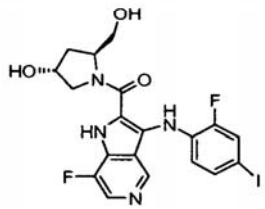
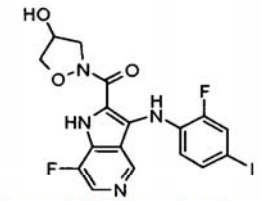
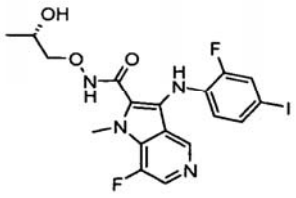
28	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(3-trifluorometil-bencil)-1H-pirrol [3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	B	I, C	7.06, 615	(CD_3OD) 3.56 (2H, m), 3.78 (2H, m), 5.85 (2H, s), 6.41 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.23 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.44 (1H, dd, J = 11.1, 2.0Hz), 7.47 (1H, s), 7.49 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.62 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.30 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.66 (1H, s)
29	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-metanosulfonil-bencil)-1H-pirrol [3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	B	I, C	6.10, 625	(CD_3OD) 3.07 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.77 (2H, m), 5.88 (2H, s), 6.45 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.24 (1H, m), 7.34 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 7.88 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.0Hz)
30	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	B	I, C	6.07, 618	(CD_3OD) 3.27 (6H, s), 3.52 (2H, m), 3.74 (2H, m), 5.82 (2H, s), 6.38 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.19 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.46 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.27 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.0Hz)
31	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-fenetil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	B	I, C	6.90, 561	($CDCl_3$) 3.12 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.73 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.85 (2H, t, J = 7.2Hz), 5.71 (1H, d, J = 3Hz), 6.23 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.08 (2H, m), 7.21 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J = 10.3, 1.9Hz), 8.35 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.0Hz), 10.20 (1H, s, br)
32	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	J	B	J	4.03, 528	($CDCl_3$) 8.70 (1H, s), 8.39 (1H, d, J= 5.8Hz), 7.64 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 10.2, 2.0Hz), 7.25-7.20 (1H, m), 7.12 (1H, d, J= 6.2Hz), 6.70 (1H, t, J= 9.0Hz), 4.35 (2H, t, J= 5.0Hz), 4.04 (2H, t, J= 4.5Hz), 3.76 (2H, t, J= 4.5Hz), 2.93 (2H, t, J= 5.0Hz), 2.32 (6H, s).

33	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(4-fluoro-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	C	B	C	6.76, 565	(CD_3OD) 8.61 (1H, d, J= 0.9Hz), 8.26 (1H, d, J= 6.1Hz), 7.60 (1H, dd, J= 6.1, 1.2Hz), 7.41 (1H, dd, J= 11.0, 2.1Hz), 7.20 (1H, ddd, J= 8.4, 1.8, 1.0Hz), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.37 (1H, t, J= 8.9Hz), 5.69 (2H, s), 3.75 (2H, t, J= 4.5Hz), 3.53 (2H, t, J= 4.5Hz)
34	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	B	E	B/D	6.36, 491	(CD_3OD) 3.79 (2H, t, J = 4.7Hz), 4.03 (2H, t, J = 4.6Hz), 6.57 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.45 (1H, t, J = 11.0Hz), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s)
35	 ((R)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	C	C[7]	C	5.87, 485	($DMSO-D_6$) 8.54 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.56-7.50 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 11.0, 2.0Hz), 7.16-7.13 (1H, m), 6.18 (1H, t, J = 9.0Hz), 3.81 (3H, s), 3.74-3.67 (1H, m), 3.57-3.55 (2H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.0Hz)
36	 ciclopropilmetoxi-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	-	-	C[6]	6.92, 481	($DMSO-D_6$) 0.19 (2H, m), 0.47 (2H, m), 0.99 (1H, m), 3.54 (2H, d, J = 7.0Hz), 3.91 (3H, s), 6.31 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.4, 1.3Hz), 7.54 (1H, dd, J = 11.0, 1.7Hz), 7.74 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 6.4Hz), 8.42 (1H, d, J = 6.5Hz), 8.82 (1H, s), 11.66 (1H, s)

37	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	A	B	6	5.95, 489	(DMSO-D_6) 8.45 (1H, d, J= 2.5Hz), 8.17 (1H, d, J= 6.3Hz), 7.44 (1H, dd, J= 2.6, 14.5Hz), 7.21 (1H, ddd, J= 1.5, 2.7, 11.2Hz), 6.37 (1H, t, J= 11.6Hz), 4.14 (3H, d, J= 1.4Hz), 3.89 (2H, m), 3.66 (2H, m)
38	 monoformiato de la ciclopropilmetoxi-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	-	-	H	6.53, 467	(CD_3OD) 8.56 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, d, J= 6.5Hz), 7.48 (1H, d, J= 6.0Hz), 7.22 (1H, m), 6.39 (1H, t, J= 8.0Hz), 3.67 (2H, d, J= 8.0Hz), 1.04 (1H, m), 0.48 (2H, m), 0.21 (2H, m)
39	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	6	D	A	6.44 505	(DMSO-D_6) 11.63 (1H, s, br), 8.47 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.55 (1H, s, br), 7.47 (1H, dd, J= 2.0, 10.0Hz), 7.14 (1H, dd, J= 2.0, 8.0Hz), 6.18 (1H, t, J= 9.0Hz), 4.70 (1H, s, br), 4.06 (3H, s), 3.78 (2H, t, J= 4.0Hz), 3.48 (2H, t, J= 4.0Hz)
40	 monoformiato de la tert-butoxi-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	-	-	H	7.05, 469	(DMSO-D_6) 11.95 (1H, s, br), 10.49 (1H, s, br), 8.53 (1H, d, J= 1.0Hz), 8.21 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.10 (1H, s), 7.71 (1H, s, br), 7.50 (1H, dd, J= 1.5, 9.0Hz), 7.34 (1H, dd, J= 6.0, 10.0Hz), 7.18 (1H, d, J= 8.0Hz), 6.23 (1H, t, J= 9.0Hz), 1.08 (9H, s)
41	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(3-hidroxi-propil)-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	-	-	I, C	5.14, 515	(DMSO-D_6) 1.84 (2H, quin, J = 6.7Hz), 3.54 (2H, s, br), 3.83 (2H, t, J = 4.7Hz), 4.44 (2H, t, J = 7.0Hz), 4.65 (1H, s, br), 4.75 (1H, s, br), 6.23 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.4Hz), 7.52 (1H, dd, J = 11.2, 2.0Hz), 7.56 (1H, s, br), 7.59 (1H, dd, J = 5.9Hz), 8.30 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.55 (1H, d, J =

						0.9Hz), 11.54 (1H, s, br)
42	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(4-dimetilcarbamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	A	A	C	6.07, 618	(CH_3OH-D_4) 2.94 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.53-3.58 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 4.58Hz), 5.80 (2H, s), 6.42 (1H, t, J = 8.80Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.03Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.21Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 6.13, 1.03Hz), 8.24-8.30 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 0.98 Hz).
43	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-trifluorometil-bencil)-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	B	A	H^8	7.40, 615	(DMSO-D_6) 3.40 (2H, t, J = 4.73Hz), 3.67 (2H, t, J = 4.68Hz), 5.75 (2H, s), 6.29 (1H, t, J = 8.88Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.05Hz), 7.52 (1 H, dd, J =11.01, 1.94Hz), 7.61 (1H, s), 7.60-7.71 (3H, m), 8.30 (1H, t, J = 5.95Hz), 8.59 (1H, d, J = 0.97Hz).
44	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(4-ciano-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	B	A	H^8	6.47, 572	(DMSO-D_6) 3.56 (2H, d, J = 4.95Hz), 5.87 (2H, s), 6.49 (1H, t, J = 8.84Hz), 7.26 (3H, dd, J = 13.43, 8.07 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 10.97, 1.95Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.33Hz), 7.95-8.04 (1H, m), 8.23 (1H, t, J = 6.75 Hz), 8.51-8.57 (1H, m), 9.15 (1H, s), 11.94 (1H, s).
45	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(3-dimetilcarbamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol [3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	A	H^8	6.12, 618	(DMSO-D_6) 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 4.72Hz), 3.70 (2H, t, J = 4.63Hz), 5.70 (2H, s), 6.27 (1H, t, J = 8.84Hz), 7.08 (1H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 7.58Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.63Hz), 7.52 (1H, dd, J = 11.00, 1.93Hz), 7.60-7.72 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 5.90Hz), 8.57 (1H, s).

46	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(5-ciano-tiofen-2-ilmetil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	A	A	I, C	6.59, 578	(CH_3OH-D_4) 3.60-3.65 (2H, m), 3.84-3.89 (2H, m), 6.00 (2H, s), 6.40 (1H, t, J = 8.78Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.86Hz), 7.21-7.24 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 10.82, 1.94Hz), 7.59 (1H, d, J = 3.84 Hz), 7.71 (1H, d, J = 6.11Hz), 8.32 (1H, d, J = 6.08Hz), 8.62 (1H, s).
47	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(3-dimetilsulfamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol [3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	A	I, C	6.74, 654	(CH_3OH-D_4) 2.55 (6H, s), 3.53-3.58 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 5.88 (2H, s), 6.41 (1H, t, J = 8.79Hz), 7.24 (1H, ddd, J = 8.50, 1.93, 1.07Hz), 7.40 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 10.84, 1.93Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.85Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.73Hz), 7.60 (1H, d, J = 6.11Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.78Hz), 8.29 (1H, d, J = 6.09Hz), 8.67 (1H, s).
48	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(3-ciano-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	B	A	H^8	6.53, 572	($DMSO$-D_6) 3.42 (2H, t, J = 4.69Hz), 3.69 (2H, t, J = 4.68Hz), 5.70 (2H, s), 6.31 (1H, t, J = 8.88Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.48, 1.87Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.98Hz), 7.49-7.55 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.61-7.70 (1H, m), 7.73 (1H, dd, J = 7.54, 1.54Hz), 8.27-8.32 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 0.97Hz).
49	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	B	C	5.92, 475	($DMSO$-D_6) 3.57 (2H, t, J = 4.81Hz), 3.87 (2H, t, J = 4.83Hz), 6.43 (1H, t, J = 8.80Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 10.95, 1.94Hz), 7.91 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 3.01Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.28Hz).

50	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 1-(4-dimetilsulfamoil-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	A	H^8	6.67, 654	($DMSO-D_6$) 2.57 (6H, d, J = 1.91Hz), 3.40 (2H, t, J = 4.91Hz), 3.67 (2H, t, J = 4.66Hz), 5.80 (2H, s), 6.34 (1H, t, J = 8.77Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.18Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.99, 1.96Hz), 7.63 (1H, d, J = 6.19Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.20 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5.90Hz), 8.58 (1H, s).
51	 [7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-metanona	-	-	B, C	5.76, 485	(CH_3OH-D_4) 1.90-2.01 (2H, m), 3.40-3.80 (3H, m), 4.37 (1H, s), 6.54 (1H, t, J = 8.82Hz), 7.23 (1H, ddd, J = 8.52, 1.94, 1.09Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.90, 1.94Hz), 8.15 (1H, d, J = 3.33Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.94Hz).
52	 [7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il]-((2S,4R)-4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-metanona	-	-	B, C^9	5.15, 515	(CH_3OH-D_4) 1.99-2.07 (2H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 4.29 (1H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 6.57 (1H, t, J = 8.81Hz), 7.25 (1H, ddd, J = 8.51, 1.94, 1.08Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.91, 1.94Hz), 8.15 (1H, d, J = 3.33Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.94Hz).
53	 [7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il]-(4-hidroxi-isoxazolidin-2-il]-metanona	-	-	C, B	6.11, 487	($DMSO-D_6$) 3.60 (1H, d, J = 11.51Hz), 3.82-3.96 (3H, m), 4.65 (1H, s), 5.46 (1H, s), 6.55 (1H, t, J = 8.87Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.56Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.97, 1.93Hz), 7.97 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 3.04Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.23Hz), 12.33 (1H, s).
54	 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil)-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	A	C^{10}	A, C	6.50, 503	(CH_3OH-D_4) 1.06 (3H, d, J = 6.46Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.70, 8.13Hz), 3.68 (1H, dd, J = 10.69, 3.27Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 4.14 (3H, d, J = 1.01Hz), 6.36 (1H, t, J = 8.81Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 8.51, 1.92, 1.09Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10.87,

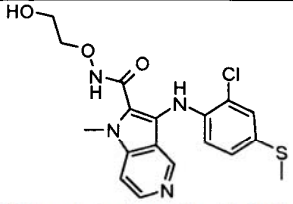
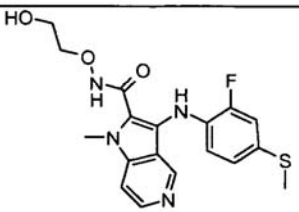
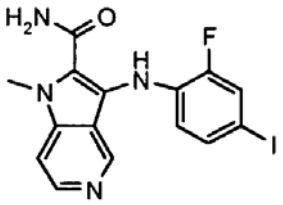
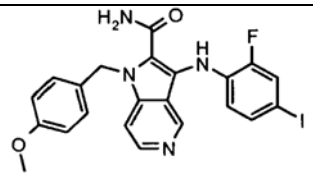
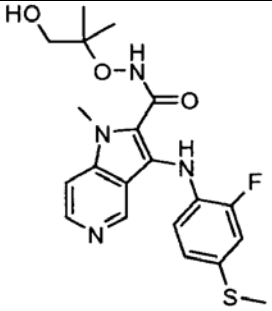
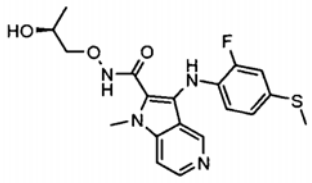
						1.93Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.65Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.73Hz).
55	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-cloro-4-metilsulfanil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	C	A	I, C^{11}	5.49, 407	(DMSO-D_6) 2.39 (3H, s), 3.54 (2H, t, J = 4.76Hz), 3.82-3.88 (5H, m), 6.31 (1H, d, J = 8.56Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.56, 2.19Hz), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 2.17Hz), 7.60 (1H, d, J = 5.98Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.93Hz), 8.49 (1H, s).
56	 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	B	A	H^8	5.01, 391	($CHCl_3$-D_3) 2.45 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 4.14 (3H, s), 5.68 (1H, s), 6.50 (1H, t, J = 8.66Hz), 6.85-6.88 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 11.47, 2.05Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.11Hz), 8.43 (1H, d, J = 6.09Hz), 8.63 (1H, s).

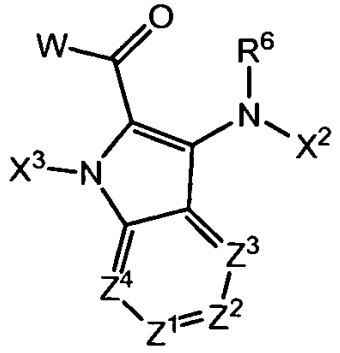
Tabla 2: Análogos preparados mediante el método de acoplamiento B

EJEMPLO #	Estructura/nombre	Método(s) de purificación del intermedio	Método de desprotección	Método(s) de purificación	LCMS* R_T/M+	^{1}H RMN
16	 amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	-	-	C[3]	5,45, 411	($CDCl_3$) 4.15 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.33 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.21 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 6.1Hz), 7.45 (1H, dd, J = 10.3, 1.9Hz), 8.42 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.67 (1H, s)
17	 amida del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico	-	-	I	6,96, 517	(DMSO-D_6) 3.69 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.18 (1H, t, J = 8.7Hz), 6.84 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.7, 1.9Hz), 7.53 (1H, dd, J = 11.1, 1.9Hz), 7.68 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.54 (1H, d, J = 0.8Hz)
57	 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenil amino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	-	-	C, H	5,79, 419	(DMSO-D_6) 1.09 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.16 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.35 (1H, t, J = 8.88Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.43, 2.05Hz), 7.18 (1H, dd, J = 12.16, 2.10Hz), 7.39 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 5.99, 1.04Hz), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.95Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.00Hz).

58	 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenil amino)-1-metil-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carboxílico	C^{12}	A	H	5,34, 405	(DMSO-D_6) 0.96-1.02 (3H, m), 2.39 (3H, s), 3.58 (2H, dd, J = 19.89, 5.64Hz), 3.70-3.79 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.38 (1H, t, J = 8.82Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.43, 2.06Hz), 7.18 (1H, dd, J = 12.15, 2.10Hz), 7.42 (1H, s), 7.56-7.60 (1H, m), 8.26-8.32 (1H, m), 8.55 (1H, s).

REIVINDICACIONES

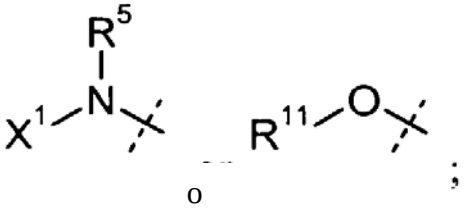
1. Compuesto seleccionado de la Fórmula I:



I

y sales del mismo, donde:

Z^1 es CR^1 o N;
Z^2 es CR^2 o N;
Z^3 es CR^3 o N;
Z^4 es CR^4 o N;
donde uno o dos de Z^1, Z^2, Z^3, y Z^4 son N;
R^1, R^2, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nC(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{13}C(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOC(=Y)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_nOP(=Y)(OR^{11})(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_nOP(OR^{11}OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n$ SC(=Y)R^{11}, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y)OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nSC(=Y)NR^{11}R^{12}$, alquilo C1-C12, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
W es



o

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H o alquilo C1-C12;
X^1 se selecciona entre R^{11}, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)R^{11}$, y $-S(O)_2R^{11}$; cuando X^1 es R^{11} o $-OR^{11}$, R^{11} o $-OR^{11}$ de X^1 se toma opcionalmente junto con $-N-R^1$ de W para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tienen 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$ oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ C(=Y')OR^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$,$-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ SC(=Y')R^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_n$ SC(=Y')OR^{16}, $-(CR^{19}R^{20})_n$ SC(=Y')$NR^{16}R^{17}$, y R^{21};
X^2 se selecciona entre carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
X^3 se selecciona entre H, $-(CR^{23}R^{24})_pR^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}R^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_qOR^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_pC(O)NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}C(O)R^{12}$, $-(CR^{23}R^{24})_pS(O)_2NR^{11}R^{12}$, y $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}S(O)_2R^{12}$;
R^{11}, R^{12} y R^{13} son independientemente H, alquilo C1-C12, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo,
o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros saturado, insaturado, o aromático que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$, Alquilo C1-C6, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S (alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), $-NHC(O)$(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$,

$-SO_2NH$(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH$(alquilo C1-C6), $-OC(O)N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)O$(alquilo C1-C6), $-NHC(O)NH$(alquilo C1-C6), $-NHC(O)N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-N$(alquilo C1-C6)$C(O)NH$(alquilo C1-C6), $-N$(alquilo C1-C6)$C(O)N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-NHC(O)NH$(alquilo C1-C6), $-NHC(O)N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-NHC(O)O$(alquilo C1-C6), and $-N$(alquilo C1-C6)$C(O)O$(alquilo C1-C6); R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C12, arilo, carbociclilo, heterociclilo, y heteroarilo;

m y n se seleccionan independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6;

p es 0, 1, 2, ó 3;

q es 2 ó 3;

Y es independientemente O, NR^{11}, o S;

donde cada uno de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^1, R^2, R^3, R^4 R^5, R^6, X^1, X^2, R^{11}, R^{12}, R^{13} R^{14} y R^{15} están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$,- NO_2 oxo, -Si(alquilo C1-C6), $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n$ $SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21};

cada uno de R^{16}, R^{17} y R^{18} es independientemente H, alquilo C1-C12, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo,carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, $-OF_3$, CF_3, $-NO_2$ alquilo C1-C6, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alguilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquilo C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6);

o R^{16} and R^{17} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros saturado, insaturado o aromático que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, $-OF_3$, CF_3, $-NO_2$ alquilo C1-C6, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$ $-SO_2NH$(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O) NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquil C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6);

R^{19} and R^{20} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C12, $-(CH_2)$n-arilo, $-(CH_2)$n-carbociclilo,-(CH_2)n-heterociclilo, y $-(CH_2)$n-heteroarilo;

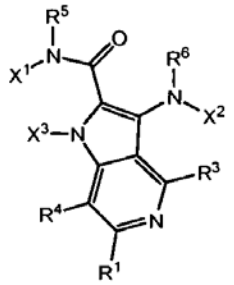
R^{21} es alquilo C1-C12, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde cada miembro de R^{21} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, CN, $-OCF_3$, CF_3, $-NO_2$ Alquilo C1-C6, -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$-SO_2NH(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquilo C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6);

cada Y' es independientemente O, NR^{22}, o S;

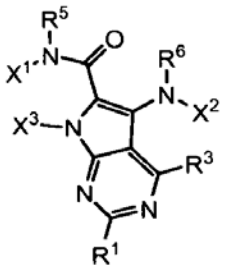
R^{22} es H o alquilo C1-C12; y

R^{23} y R^{24} son independientemente H o alquilo C1-C6 donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3, $-OCF_3$, $-NO_2$ -OH, -SH, -O(alquilo C1-C6), -S(alquilo C1-C6), $-NH_2$, -NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)$_2$, $-SO_2$(alquilo C1-C6), $-CO_2H$ $-CO_2$(alquilo C1-C6), $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C1-C6), -C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)(alquilo C1-C6), -NHC(O)(alquilo C1-C6), $-NHSO_2$(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)SO_2(alquilo C1-C6), $-SO_2NH_2$ $-SO_2NH$(alquilo C1-C6), $-SO_2N$(alquilo C1-C6)$_2$, $-OC(O)NH_2$, -OC(O)NH(alquilo C1-C6), -OC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -OC(O)O(alquilo C1-C6), -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -N(alquilo C1-C6)C(O)NH(alquilo C1-C6), -N(alquilo C1-C6)C(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)NH(alquilo C1-C6), -NHC(O)N(alquilo C1-C6)$_2$, -NHC(O)O(alquilo C1-C6), y -N(alquilo C1-C6)C(O)O(alquilo C1-C6).

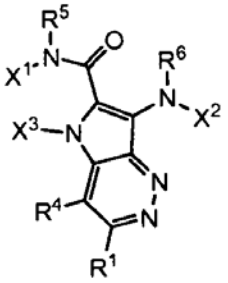
2. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de las fórmulas I-b, I-f, I-g, y I-h:



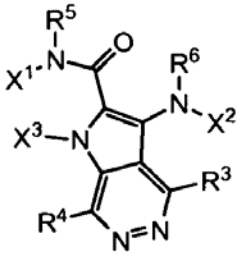
I-b



I-f

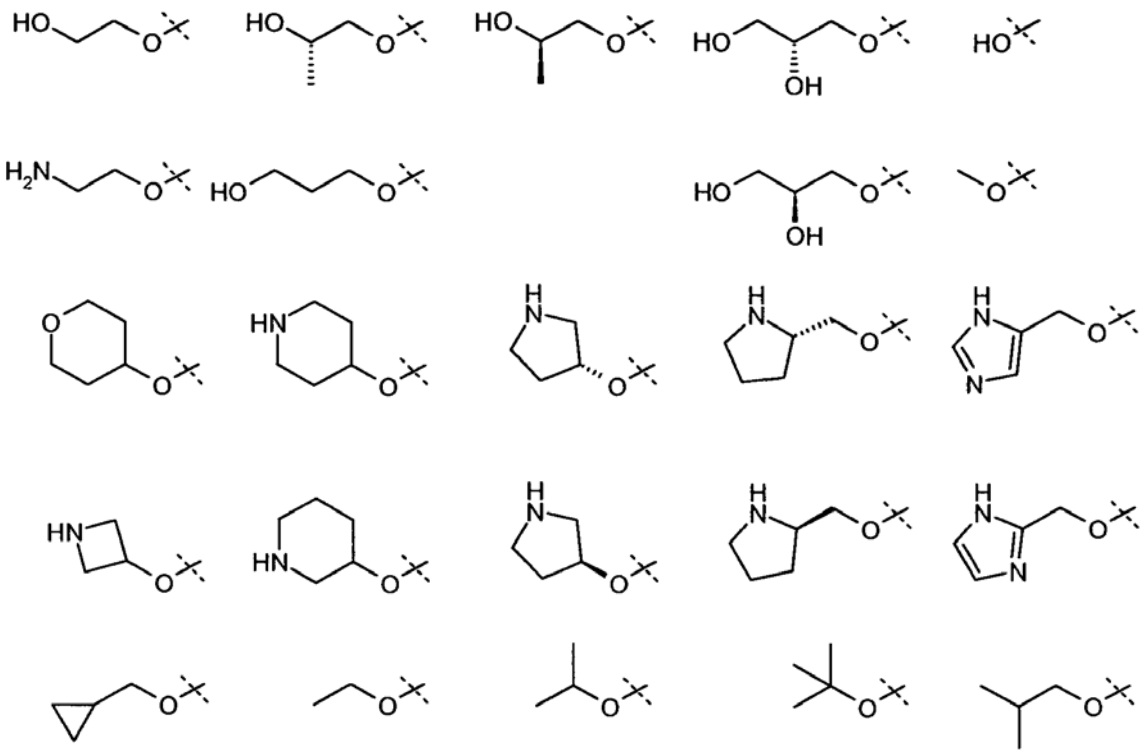


I-g

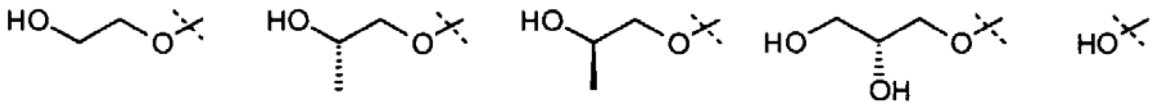


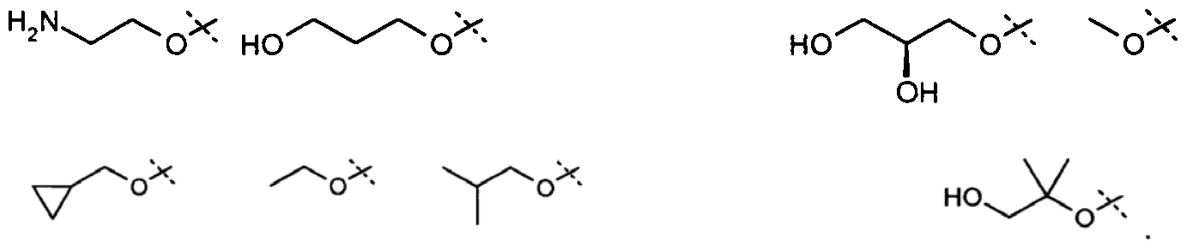
I-h.

3. Compuesto según la reivindicación 1 donde X^1 se selecciona entre:

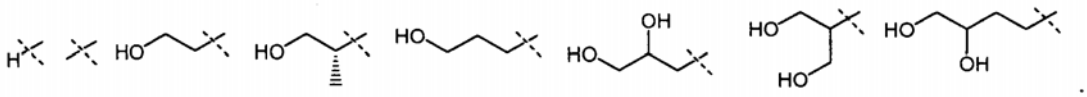


4. Compuesto según la reivindicación 1 donde X^3 es diferente de H y X^1 se selecciona entre:

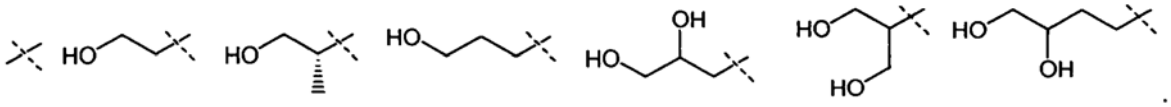




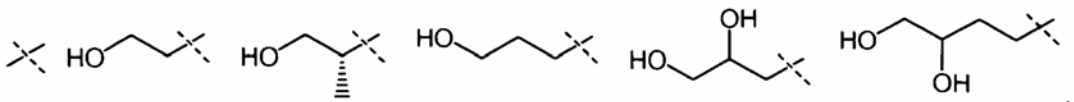
5. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^5 es H, X^3 es H y X^1 se selecciona entre:



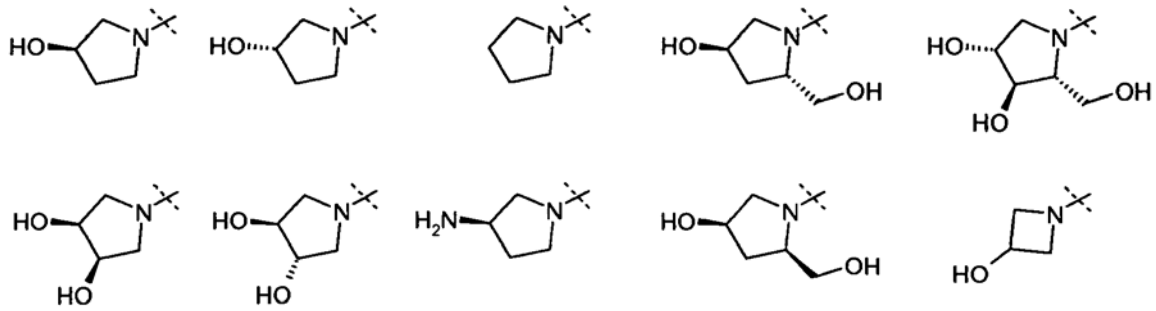
6. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^5 es metilo, X^3 es H y X^1 se selecciona entre:



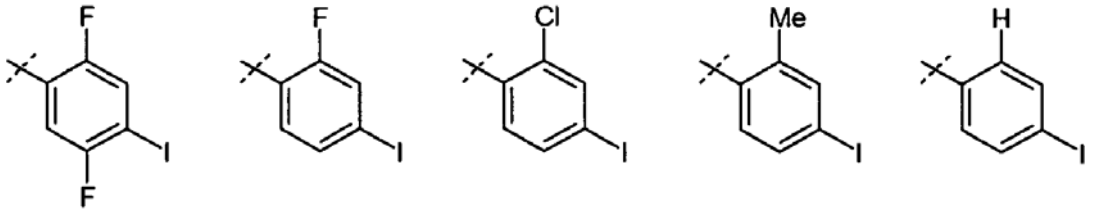
7. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^5 es metilo, X^3 es diferente de H y X^1 se selecciona entre:

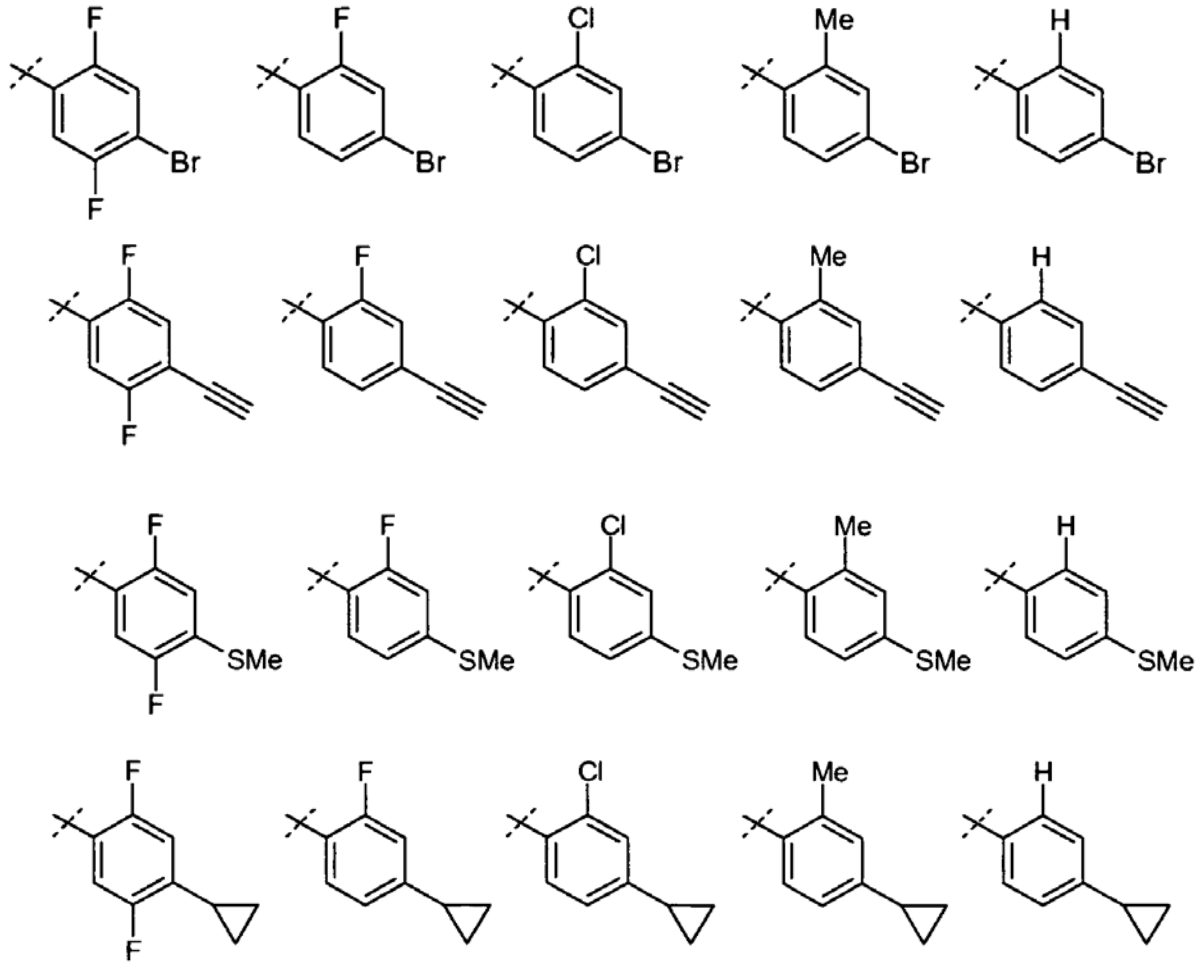


8. Compuesto según la reivindicación 1 donde W se selecciona entre:



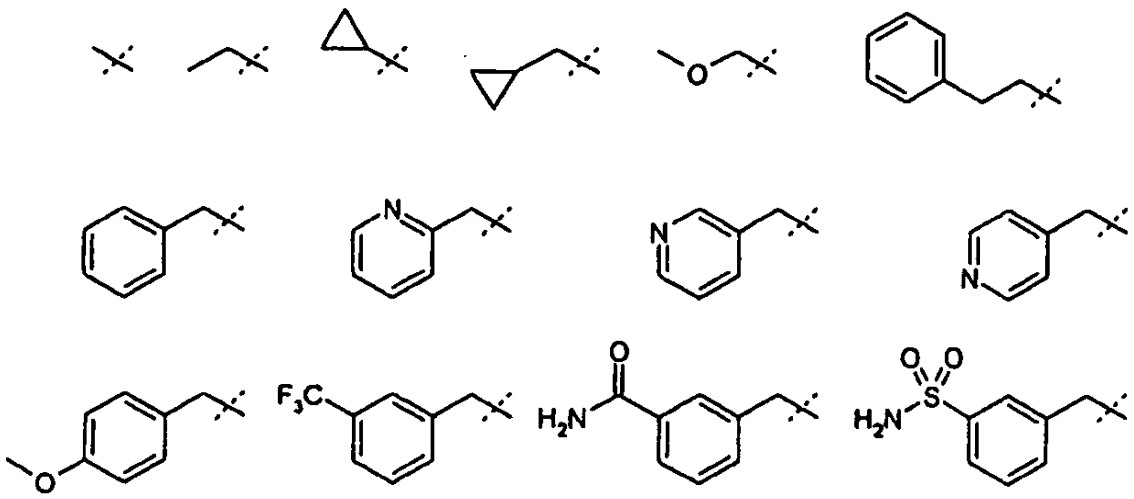
9. Compuesto según la reivindicación 1 donde X^2 se selecciona entre:

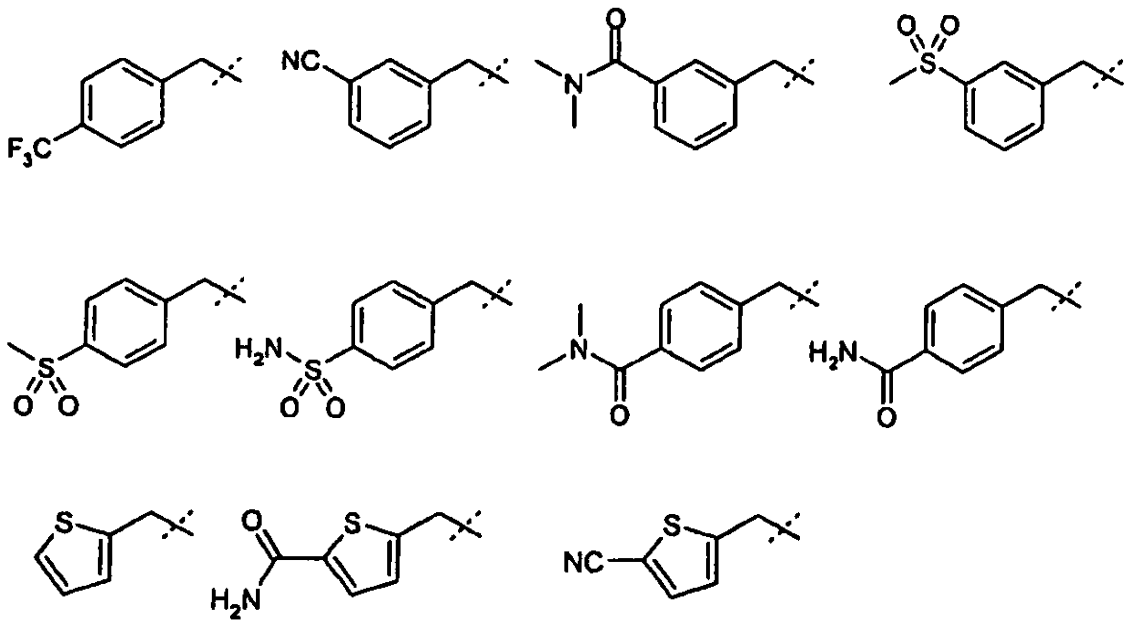




10. Compuesto según la reivindicación 1 donde X^3 es H.

11. Compuesto según la reivindicación 1 donde X^3 se selecciona entre:





12. Compuesto según la reivindicación 11 donde X^3 es metilo, etilo o ciclopropilo.

13. Compuesto según la reivindicación 2 donde R^1 es H, Cl, CN, CF_3, metilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, u $-OCH_3$.

14. Compuesto según la reivindicación 13 donde R^1 es Cl, CN, CF_3, metilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, u $-OCH_3$.

15. Compuesto según la reivindicación 2 donde R^3 se selecciona entre H, F, Cl, CF_3, metilo o CN.

16. Compuesto según la reivindicación 15 donde R^3 es H.

17. Compuesto según la reivindicación 2 donde R^4 se selecciona entre H, Cl, Br, Me, Et, F, CHF_2, o CF_3.

18. Compuesto según la reivindicación 17 donde R^4 es H o F.

19. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^5 es H o metilo.

20. Compuesto según la reivindicación 1 donde R^6 es H o metilo.

21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y un portador farmacéuticamente aceptable.

22. Composición farmacéutica según la reivindicación 21, que comprende además un agente quimioterapéutico adicional o un agente antiinflamatorio adicional.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 21 o la reivindicación 22 para utilizar en un método de inhibición de crecimiento de células anormales o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

24. Composición farmacéutica según la reivindicación 21 o la reivindicación 22 para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero.

25. Composición farmacéutica para utilizar en un método de tratamiento según la reivindicación 23 ó 24, que comprende además administrar a dicho mamífero dicho agente adicional de manera secuencial o consecutiva.