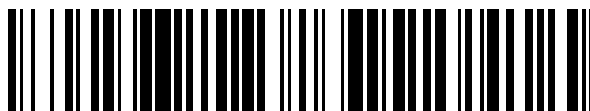


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 760**

51 Int. Cl.:
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 213/85 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06836069 .2**
96 Fecha de presentación: **17.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1922307**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2008**

54

Título: **Inhibidores heterocíclicos de MEK y métodos de uso de los mismos**

30

Prioridad:
18.05.2005 US 682335 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73

Titular/es:
**ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US y
ASTRAZENECA AB**

72

Inventor/es:
**MARLOW, Allison, L.;
WALLACE, Eli;
SEO, Jeongbeob;
LYSSIKATOS, Joseph, P.;
YANG, Hong, Woon;
BLAKE, Jim;
STOREY, Richard, Anthony;
BOOTH, Rebecca, Jane;
PITTAM, John, David;
LEONARD, John y
FIELDING, Mark, Richard**

74

Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

ES 2 378 760 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores heterocíclicos de MEK y métodos de uso de los mismos

Antecedentes de la invención

Campo de la Invención

- 5 Esta invención se refiere a una serie de compuestos heterocíclicos novedosos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos. Esta invención también se refiere al uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Descripción del estado de la técnica

- 10 La señalización celular a través de receptores del factor de crecimiento y proteínas cinasas es un regulador importante de la diferenciación, proliferación y crecimiento celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación del receptor (es decir PDGF o EGF y otros), activan las rutas de la MAP cinasa. Una de las rutas de la MAP cinasa más importante y mejor entendidas implicada en el crecimiento celular normal y no controlado es la ruta de la Ras/Raf cinasa. Ras unida a GTP activo da como resultado la activación y fosforilación indirecta de la Raf cinasa. Entonces Raf fosforila MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology*, 2001, 332, 417-431). Entonces la MEK activada fosforila sólo sus sustratos conocidos, las MAP cinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK mediante MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology*, 2001, 332, 417-431). La ERK fosforilada se dimeriza y entonces se traslada al núcleo en el que se acumula (Khokhlatchev *et al.*, *Cell*, 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluyendo pero sin limitarse al transporte nuclear, transducción de señales, reparación de ADN, ensamblaje de nucleosomas y translocación, y procesamiento de ARNm y traducción (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 ERK1 y 2 que da como resultado la proliferación y, en algunos casos, diferenciación (Lewis *et al.*, *Adv. Cancer Res.*, 1998, 74, 49-139).

- 25 En enfermedades proliferativas, mutaciones genéticas y/o sobreexpresión de los receptores del factor de crecimiento, proteínas de señalización posteriores, o proteínas cinasas implicadas en la ruta de la cinasa ERK conducen a la proliferación celular no controlada y, finalmente, a la formación de tumores. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan como resultado la activación continua de esta ruta debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo de Ras unida a GTP activado, de nuevo dando como resultado la activación de la ruta de la MAP cinasa. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se encuentran en el 50% de cánceres de colon y >90% de pancreático así como muchos otros tipos de cánceres (Kohl *et al.*, *Science*, 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado las mutaciones en bRaf en más del 60% de melanomas malignos (Davies, H. *et al.*, *Nature*, 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de la MAP cinasa constitutivamente activa. Estudios de muestras de tumor primario y líneas celulares también han mostrado la activación constitutiva o sobreactivación de la ruta de la MAP cinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. *et al.*, *Oncogene*, 1999, 18, 813-822). Por tanto, existe una fuerte correlación entre cánceres y una ruta de la MAP cinasa sobreactiva que resulta de mutaciones genéticas.

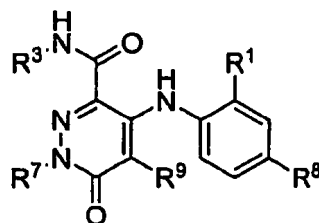
- 40 Puesto que la activación constitutiva o sobreactivación de la cascada de la MAP cinasa desempeña un papel fundamental en la diferenciación y proliferación celular, se cree que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en enfermedades hiperproliferativas. MEK es un responsable principal en esta ruta ya que es posterior a Ras y Raf. Adicionalmente, es una diana terapéutica atractiva debido a que los únicos sustratos conocidos para la fosforilación MEK son las MAP cinasas, ERK1 y 2. Se ha mostrado que la inhibición de MEK tiene un posible beneficio terapéutico en varios estudios. Por ejemplo, se ha mostrado que los inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento tumoral humano en xenoinjertos de ratones desnudos, (Sebolt-Leopold *et al.*, *Nature-Medicine*, 1999, 5 (7), 810-816; Trachet *et al.*, *AACR 6-10 de abril, 2002, Póster n.º 5426*; Teclé, H., *IBC 2ª International Conference of Protein Kinases, 9-10 de septiembre, 2002*), bloquean alodinia estática en animales (documento WO 01/05390) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2001, 108 (6), 851-859).

- 50 Se han dado a conocer inhibidores de molécula pequeña de MEK, incluyendo en las publicaciones de patente estadounidense n.ºs 2003/0232869, 2004/0116710 y 2003/0216460, y las solicitudes de patente estadounidense con números de serie 10/654.580 y 10/929.295. Al menos quince solicitudes de patente adicionales han aparecido en los últimos años. Véanse, por ejemplo: la patente estadounidense n.º 5.525.625; los documentos WO98/43960, WO99/01421; WO99/01426; WO00/41505; WO00/42002; WO00/42003; WO00/41994; WO00/42022; WO00/42029; WO00/68201; WO01/68619; WO02/06213; WO03/077914; y WO03/077855. El documento WO05/000818 se refiere a derivados de fenilamino-2-piridona 5-sustituido-4-(sustituido), composiciones farmacéuticas y usos de los mismos como inhibidores de MEK.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona compuestos heterocíclicos novedosos, y sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Se ha encontrado que los compuestos de 6-oxo-1,6-dihidropiridazina y 6-oxo-1,6-dihidropiridina que tienen sustituyentes específicos tal como se describen en el presente documento son potentes inhibidores de la enzima MEK.

- 5 Se dan a conocer en el presente documento, compuestos incluyendo tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula I:

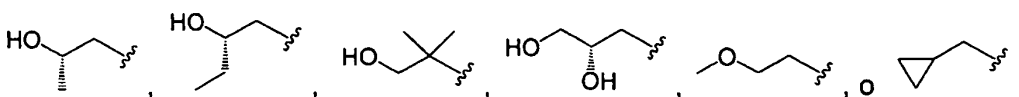


I

en la que:

- 10 R¹ es Cl o F;

R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-,

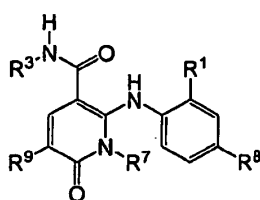


R⁷ es ciclopropil-CH₂- o alquilo C₁-C₄, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F;

- 15 R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F o Cl.

Un aspecto de esta invención proporciona compuestos, que incluyen tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula IV:



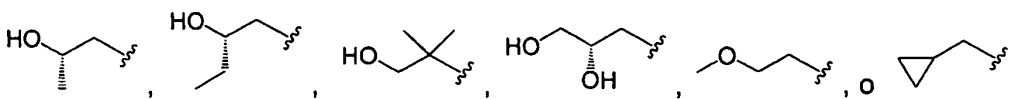
IV

20

en la que:

- R¹ es Cl o F;

R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-,



25

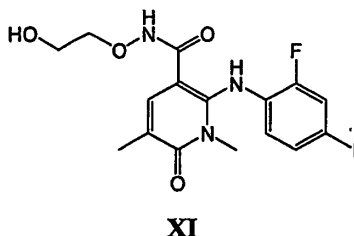
R⁷ es metilo o etilo, en el que dicho metilo y etilo están opcionalmente sustituidos con uno o más F;

- R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es H, alquilo C₁-C₄, Cl o CN, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F o CN siempre que:

- a) cuando R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H y R³ es HOCH₂CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me o Et;
- b) cuando R¹ es F, R⁸ es I, R⁹ es H y R³ es MeO, entonces R⁷ no puede ser Me;
- c) cuando R¹ es F, R⁸ es Me, R⁹ es H y R³ es HOCH₂CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me y
- d) cuando R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H y R³ es ciclopropil-CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me.

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona dos formas cristalinas de un compuesto de fórmula XI



en la que las dos formas cristalinas se designan como la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida y la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

10 También se proporcionan métodos de preparación de la forma 1 y la forma 2 del compuesto de fórmula XI.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones que inhiben MEK que comprenden uno o más compuestos de la presente invención.

La invención también proporciona métodos de preparación de los compuestos de la presente invención.

15 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de uso de los compuestos de esta invención como medicamento para tratar enfermedades o estados médicos mediados por MEK. Por ejemplo, esta invención proporciona un compuesto de esta invención como medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno hiperproliferativo. En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto de esta
20 invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de producción de un efecto inhibidor de MEK en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención.

25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de un estado mediado por MEK, que comprende administrar a un ser humano o animal que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho estado mediado por MEK.

30 Los compuestos inventivos pueden usarse además ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que inhiben MEK, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado médico mediado por MEK en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padece tal trastorno. Más particularmente, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio en un mamífero.

40 Ventajas adicionales y características novedosas de esta invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y lograrse por medio de las instrumentaciones, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de las figuras

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y forman una parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones no limitativas de la presente invención, y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

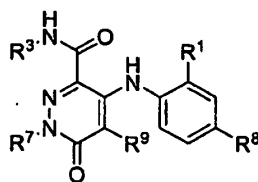
En las figuras:

- 5 La figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 96.
 La figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 96, 100, 101 y 102.
 La figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 109, 110 y 111.
 La figura 4 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de los compuestos 109, 110 y 111.
 La figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 119, 120 y 121.
- 10 La figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 124 y 125.
 La figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 128, 129 y 130.
 La figura 8 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 145 y 146.
 La figura 9 muestra un esquema de reacción alternativa para la síntesis del compuesto 145.
- 15 La figura 10 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16A, etapa 3.
 La figura 11 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16A, etapa 4.
 La figura 12 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16B.
- 20 La figura 13 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16D.
 La figura 14 muestra el termograma de CDB para la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.
 La figura 15 muestra el termograma de CDB para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

Descripción detallada de la invención

- Los compuestos inventivos de la presente invención y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En general, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención que actúan como inhibidores de MEK.

Se dan a conocer en el presente documento, compuestos que incluyen tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula I:

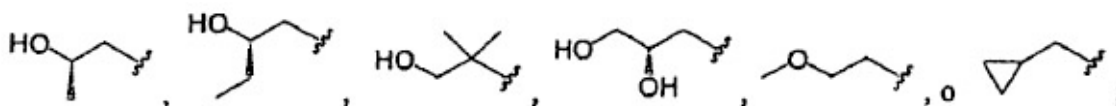


I

- 35 en la que:

R¹ es Cl o F;

R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-,

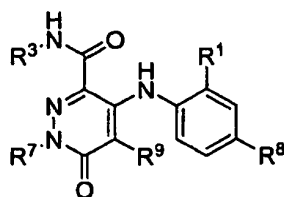


R⁷ es ciclopropil-CH₂- o alquilo C₁-C₄, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F;

R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F o Cl.

- 5 Se dan a conocer además en el presente documento, compuestos, incluyendo tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la fórmula IA:

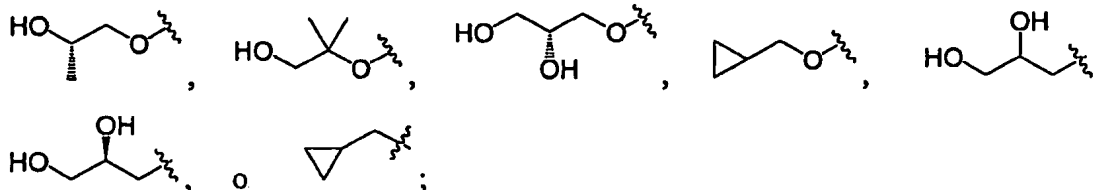


IA

en la que:

R¹ es Cl o F;

- 10 R³ es H, Me, OH, MeO, EtO, HOCH₂CH₂O, MeOCH₂CH₂O, HOCH₂CH₂CH₂,



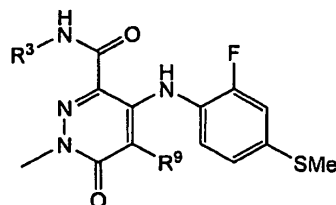
R⁷ es ciclopropil-CH₂- o alquilo C₁-C₄, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más F;

R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F o Cl.

- 15 En los compuestos de fórmulas I o IA, R⁷ es ciclopropil-CH₂- o Me. R⁹ es CH₃, F o Cl.

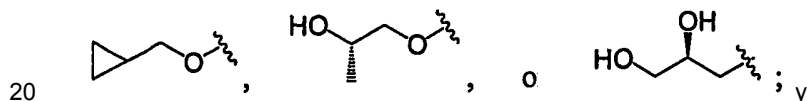
Se da a conocer además en el presente documento, un compuesto de fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

R³ es H, MeO, HOCH₂CH₂O, MeOCH₂CH₂O, HOCH₂CH₂CH₂,



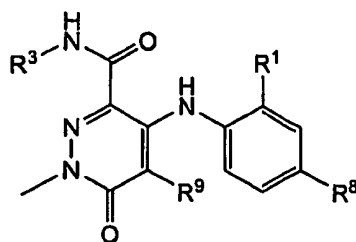
R⁹ es H, CH₃, F o Cl.

Los compuestos de fórmula II que tienen un sustituyente de metilo en la posición N1 y los grupos R³ y R⁹ específicos son potentes inhibidores de MEK.

Los compuestos novedosos particulares de la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

- 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 5 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-metoxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- (S)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 10 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- (S)-5-fluoro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 5-cloro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- (S)-5-cloro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 15 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(3-hidroxi-propil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida; y
- (S)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida.

Se da a conocer además en el presente documento un compuesto de fórmula III:

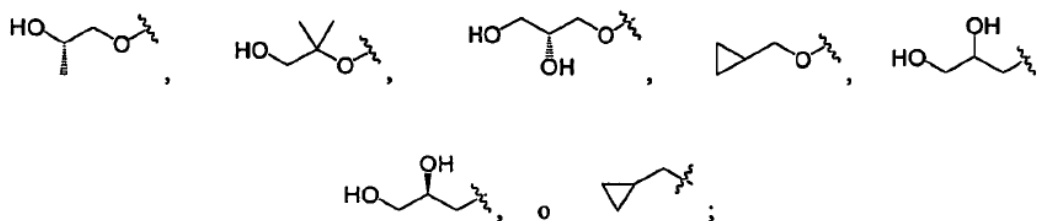


III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

- 20 R¹ es Cl o F;

R³ es H, Me, MeO, HOCH₂CH₂O, HOCH₂CH₂CH₂, HOCH₂CH₂,



R⁸ es Br o I; y

R⁹ es CH₃, F, Cl o Br.

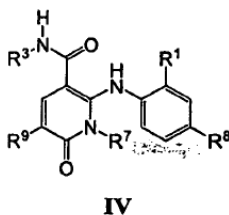
- 25 Los compuestos de fórmula III, en los que hay un sustituyente de metilo en la posición N1 y los grupos R¹, R³, R⁸ y R⁹ específicos son potentes inhibidores de MEK.

Los compuestos novedosos particulares de la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

- 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 (R)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 5 (S)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 (S)-4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 (S)-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 10 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 (R)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 15 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N,1,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxiopropil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 20 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 (S)-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 25 5-cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
 (S)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida; y
 (S)-5-cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida.
- Los compuestos novedosos particulares de la invención también incluyen los siguientes compuestos:
- 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida; y
- 30 (S)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida.

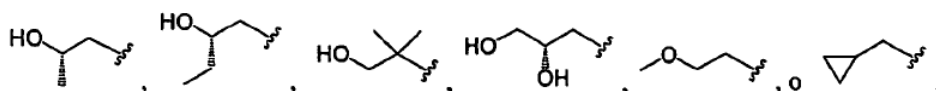
Un aspecto de esta invención proporciona compuestos, que incluyen tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula IV:



en la que:

R¹ es Cl o F;

5 R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-,



R⁷ es metilo o etilo, en el que dicho metilo y etilo están opcionalmente sustituidos con uno o más F;

R⁸ es Br, I o SMe; y

10 R⁹ es H, alquilo C₁-C₄, Cl o CN, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F o CN, siempre que cuando:

a) R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H, y R⁷ es o bien Me o bien Et, entonces R³ no puede ser HOCH₂CH₂O;

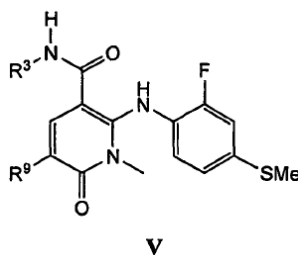
b) R¹ es F, R⁸ es I, R⁹ es H, y R³ es MeO, entonces R⁷ no puede ser Me;

c) R¹ es F, R⁸ es Me, R⁹ es H, y R³ es HOCH₂CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me; y

d) R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H, y R³ es ciclopropil-CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me.

15 En una realización, en los compuestos de fórmula IV, R⁹ es H, Me, Et, Cl o CN.

En una realización, los compuestos según la invención tienen la fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la que:

R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O; y

20 R⁹ es H, CH₃, F o Cl, siempre que cuando R¹ es F, R⁸ es SMe, R⁹ es Cl y R⁷ es Me, entonces R³ no puede ser HOCH₂CH₂O.

Los compuestos de fórmula V en la que R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O son potentes inhibidores de MEK.

Los compuestos novedosos particulares de la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

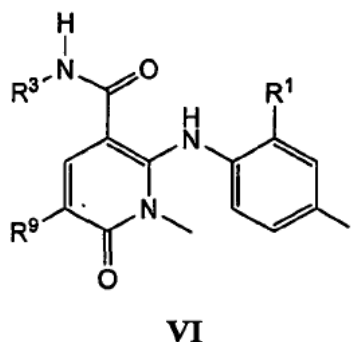
25 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 (S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y
 (S)-5-cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

5 En una realización, los compuestos según la invención tienen la fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R¹ es Cl o F;

R³ es H, HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O; y

10 R⁹ es H, Me, F o Cl.

Los compuestos de fórmula VI, en la que R¹ es Cl, R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O y R⁹ es H son potentes inhibidores de MEK.

Los compuestos de fórmula VI, en la que R¹ es F, R³ es H y R⁹ es Me son potentes inhibidores de MEK.

15 Los compuestos de fórmula VI, en la que R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O son potentes inhibidores de MEK.

El compuesto de fórmula VI, en la que R¹ es F, R³ es HOCH₂CH₂O y R⁹ es Me es un potente inhibidor de MEK y también tiene buena solubilidad. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "buena solubilidad" se refiere a un compuesto que tiene una solubilidad de más de 50 µg/ml, por ejemplo una solubilidad de aproximadamente 50 a 270 µg/ml tal como se determina mediante el método del ejemplo C.

20 Los compuestos novedosos particulares de fórmula VI según la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

25 (S)-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

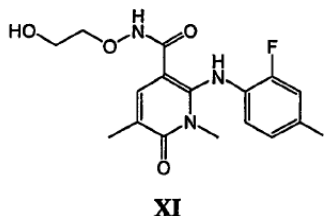
30 (S)-5-cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y

(S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula VI, en la que R¹ es F, R³ es HOCH₂CH₂O y R⁹ es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se encontró que un compuesto de fórmula XI



5 puede existir en dos formas cristalinas, a continuación en el presente documento designado como forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida y forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida y que la forma 2 puede convertirse en la forma 1.

10 Se analizaron las muestras de las formas cristalinas particulares del compuesto de fórmula XI usando una combinación de análisis de difracción de rayos X de polvo y calorimetría diferencial de barrido tal como se describe en los ejemplos 16E y 16F.

15 Cuando se menciona que la presente invención se refiere a una forma cristalina del compuesto de fórmula XI, el grado de cristalinidad tal como se determina por los datos de difracción de rayos X de polvo es convenientemente superior a aproximadamente el 60%, más convenientemente superior a aproximadamente el 80%, preferiblemente superior a aproximadamente el 90% y más preferiblemente superior a aproximadamente el 95%.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina de un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

20 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma cristalina de un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

25 El compuesto de fórmula XI en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X que tiene picos de caracterización en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente 9,5 y 12,6. Según un aspecto adicional de la invención se proporciona el compuesto de fórmula XI en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X que tiene picos de caracterización en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente 9,5, 12,6, 14,7 y 19,6.

30 La forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 10 a continuación en el presente documento que tiene picos de caracterización [en la escala 2 theta (θ)] en aproximadamente las posiciones mostradas en la tabla A.

Tabla A

Dos theta	Intensidad relativa	Dos Theta	Intensidad relativa
9,54	VS	23,78	VS
10,24	S	24,54	S
12,62	VS	25,13	VS
13,86	S	25,60	S
14,67	VS	27,95	S
15,65	S	28,72	VS
16,62	S	29,19	S
17,15	S	29,67	S

ES 2 378 760 T3

17,36	S	30,40	S
17,54	S	30,65	VS
17,86	VS	31,44	S
18,72	S	31,75	VS
19,00	S	32,39	S
19,63	VS	33,48	S
20,04	S	33,77	VS
20,47	VS	34,94	S
22,02	VS	36,20	S
22,40	S	38,70	S
22,97	VS	39,62	M
23,54	VS		

5 El compuesto de fórmula XI en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X que tiene picos de caracterización en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente 9,2 y 13,0. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el compuesto de fórmula XI en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X que tiene picos de caracterización en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente 9,2, 13,0, 18,3,21,0 y 21,7.

10 La forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 11 ó 12 a continuación en el presente documento que tiene picos de caracterización [en la escala 2 theta (θ)] en aproximadamente las posiciones mostradas en la tabla B.

Tabla B

Dos theta	Intensidad relativa	Dos theta	Intensidad relativa
2,29	M	25,86	M
2,44	M	26,32	M
9,24	S	27,08	M
10,25	S	27,49	M
13,01	S	28,17	S
14,85	M	28,61	S
17,17	M	29,20	M
17,70	M	30,65	S
18,30	S	32,15	M
19,47	M	32,61	M
20,35	VS	34,26	M
20,98	M	34,90	M
21,69	S	35,51	M
22,14	M	35,94	M

23,02	M	36,74	M
23,70	M	37,71	M
24,15	S	38,20	M
25,15	S	38,71	S
25,58	M	39,78	M

5 Tal como se mencionó anteriormente, las intensidades de los picos en el difractograma de XRPD pueden presentar algunas variabilidades, dependiendo de las condiciones de mediciones usadas. Por consiguiente, en las tablas A y B y tal como se cita a continuación en el presente documento, las intensidades relativas no están indicadas numéricamente. En lugar de esto, se usan las siguientes definiciones para la intensidad:

% de intensidad relativa	Definición
25-100	VS (muy fuerte)
10-25	S (fuerte)
3-10	M (medio)
1-3	W (débil)

en la que las intensidades relativas se derivan de los patrones de difracción de rayos X medidos con rendijas variables.

10 La figura 13 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16D.

Tal como estará claro, se han omitido algunos de los picos más pequeños presentes en el patrón de difracción de rayos X en las figuras de 10 a 13 de las tablas A y B.

15 El compuesto de fórmula X1 en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 10.

El compuesto de fórmula X1 en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en las figuras 11 ó 12.

20 En los párrafos anteriores que definen los picos de difracción de rayos X de polvo para las formas cristalinas de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida, la expresión “en aproximadamente” se usa en la expresión “...en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente..” para indicar que la posición precisa de picos (es decir los valores de ángulo de 2-theta representados) no deben interpretarse que son valores absolutos porque, tal como se apreciará por los expertos en la técnica, la posición precisa de los picos pueden variar ligeramente entre una máquina y otra, desde una muestra hasta la otra, o como resultado de variaciones ligeras en condiciones de medición utilizadas. También se indica en los párrafos anteriores que las formas cristalinas de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida proporcionan patrones de difracción de rayos X de polvo “sustancialmente” las mismas como los patrones de difracción de rayos X de polvo mostradas en las figuras 10 a 13, y tienen sustancialmente los picos más prominentes (valores de ángulo de 2-theta) mostrados en las tablas A y B, respectivamente. Debe apreciarse que el uso del término “sustancialmente” en este contexto también pretende indicar que los valores de ángulo de 2-theta de los patrones de difracción de rayos X de polvo pueden variar ligeramente desde una máquina hasta la otra, desde una muestra hasta la otra, o como resultado de variaciones ligeras en condiciones de medición utilizadas, entonces las posiciones de picos mostradas en las figuras o citadas en las tablas A y B no deben interpretarse de nuevo como valores absolutos.

35 Se dan a conocer en el presente documento los procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula XI en o bien la forma 1 o bien 2.

En un aspecto el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida que comprende:

a) poner en contacto (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico con una mezcla ácida durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

5 b) dejar que el material de la etapa a) cristalice en un disolvente orgánico que contiene una simiente de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y

c) aislar la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

10 En un aspecto la mezcla ácida en la etapa a) puede ser un ácido orgánico o inorgánico. En otro aspecto la etapa a) puede llevarse a cabo en un sistema de disolventes de acetato de etilo-ácido acuoso bifásico. En un aspecto, el disolvente orgánico en la etapa b) es acetato de etilo.

En otro aspecto el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida que comprende:

15 a) agitar la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida con una cantidad pequeña de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida en un disolvente orgánico; y

b) aislar la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

En un aspecto la cantidad de material de la forma 1 usado en la etapa a) es aproximadamente el 5% p/p.

20 En otro aspecto la etapa a) se lleva a cabo en acetato de etilo a una temperatura ligeramente por encima de la ambiente, tal como desde aproximadamente 50 hasta 60°C.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula X1 sustancialmente en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida según la reivindicación 1 que comprende:

25 a) poner en contacto (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico con una mezcla ácida durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

b) dejar que el material de la etapa a) cristalice en un disolvente orgánico; y

c) aislar la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

30 En un aspecto el disolvente orgánico en la etapa b) contiene una simiente de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida. La mezcla ácida en la etapa a) puede ser un ácido orgánico o inorgánico y la etapa a) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como THF. En un aspecto el disolvente orgánico en la etapa b) puede seleccionarse de acetato de etilo y metil isobutil cetona, ambos opcionalmente en presencia de isohexano.

35 Determinados compuestos de esta invención pueden existir como dos o más formas tautoméricas. Un "tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra, tal como estructuras formadas por el movimiento de un hidrógeno desde un sitio hasta el otro dentro de la misma molécula. Otras formas tautoméricas de los compuestos pueden intercambiarse, por ejemplo, a través de enolización/desenolización y similares. Por consiguiente, la presente invención incluye la preparación de
40 todas las formas tautoméricas de los compuestos de esta invención.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por tanto producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otra forma, la descripción o nomenclatura de un compuesto particular en la memoria descriptiva y reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros, racémicas o de otro tipo, del mismo.

45 Por consiguiente, esta invención también incluye todos los isómeros de este tipo, incluyendo mezclas diastereoméricas y enantiómeros resueltos de los compuestos de esta invención. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla diastereomérica
50 mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase la discusión en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención y usos de las mismas para tratar trastornos proliferativos, o crecimiento celular anómalo, administrando compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos farmacéuticamente activos.

5 Un "profármaco" es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido se unen de manera covalente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácidos
10 incluyen los 20 aminoácidos que se producen de manera natural comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluye 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtullina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninsulfona. Un profármaco preferido es un compuesto de la presente invención unido de manera covalente a un residuo de valina.

Los tipos adicionales de profármacos se dan a conocer en el presente documento, por ejemplo, pueden derivatizarse los grupos carboxilo libres como amidas o ésteres de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un éster de fosfato, hemisuccinatos, dimetilaminoacetato, o fosforiloximetiloxicarbonilo, tal como se expone en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. También se incluyen los profármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino, ya que son profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se abarca la derivatización de los grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido tal como se describió anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Ejemplos más específicos incluyen sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxilo (C₁-C₆))etil, 1-metil-1-(alcanoiloxilo (C₁-C₆))etil, alcoxycarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcoxycarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinoilo, alcanoil (C₁-C₆), α -amino-alcanoil (C₁-C₄), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, en el que cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos que se producen de manera natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo(C₁-C₆))₂ o glucosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un hidrato de carbono).

También pueden derivatizarse aminas libres como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Por ejemplo, un profármaco puede formarse mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en el que R y R'¹ son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o alfa-aminoacil-natural- α -aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY en el que Y es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ en el que Y₀ es alquilo (C₁-C₄) y Y₁ es alquilo (C₁-C₆), carboxi-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₄) o mono- N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆), -C(Y₂)Y₃ en el que Y₂ es H o metilo y Y₃ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Todos estos restos de profármaco pueden incorporar funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

Los profármacos de un compuesto tal como se describe en el presente documento pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica. Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica. Por ejemplo de tales derivados de profármaco, véase, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); b) A textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs," de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984).

Además, la invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención.

El término "solvato" se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de disolvente.

Un "metabolito" es un producto farmacológicamente activo producido a través de metabolismo *in vivo* en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, se dan a conocer además en el presente documento metabolitos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Normalmente, se identifican los metabolitos preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ¹⁴C o ³H) de un compuesto de la invención, administrándolo en una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente el 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono o a hombres, permitiendo tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente aproximadamente de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de

conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que éstos están marcados (se aíslan otros mediante el uso de anticuerpos que pueden unir epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis mediante EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios del metabolismo de fármaco convencionales bien conocidos para los expertos en la técnica. Los metabolitos, siempre que éstos no se encuentran de otra manera *in vivo*, son útiles en los ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, incluye sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son biológicamente o de otra forma no deseados. Un compuesto de la invención puede tener grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos, o ambos, y por consiguiente reaccionan con cualquiera de varias bases orgánicas o inorgánicas, y ácidos orgánicos o inorgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral o una base inorgánica, tales sales incluyendo sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un compuesto individual de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri sales en un compuesto individual.

Si el compuesto inventivo es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, 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 glucólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido 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.

Si el compuesto inventivo es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica. Las sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de base orgánica preferidas, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletibencilamina, dibenciletilendiamina y similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

Los procedimientos para la fabricación de los compuestos de la presente invención se proporcionan como características adicionales de la invención. Los compuestos inventivos pueden prepararse usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis tal como se describen a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles o pueden sintetizarse usando métodos conocidos en la técnica.

Las ilustraciones de la preparación de los compuestos de la presente invención se muestran en las figuras 1-7.

La preparación de compuesto 96 se representa en la figura 1. La hidrazina 28 sustituida puede convertirse en hidrazonopropanoato 29 mediante un procedimiento de dos etapas. En la primera etapa, se condensa la hidrazina 28 con piruvato de etilo en condiciones de deshidratación convencionales tales como en presencia de $MgSO_4$ en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de cloroformo o metileno a temperaturas que oscilan entre 0°C y ambiente. En la segunda etapa, se logra la acilación mediante tratamiento con base a baja temperatura en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, DMF, dioxano o MeCN, seguido de la adición de cloruro de metilmalonilo. En una realización, se trata la hidrazona con LiH en THF a 0°C seguido de la adición de cloruro de metilmalonilo y calentando hasta temperatura ambiente. Se prepara la hidroxipiridazinona 31 a partir de hidrazonopropanoato 29 mediante ciclación en condiciones fuertemente básicas seguido de descarboxilación. La ciclación puede realizarse mediante tratamiento de hidrazonopropanoato 29 con una base fuerte tal como DBU, LDA o NaH en un disolvente orgánico adecuado tal como THF o MeCN a temperatura ambiente. En una realización, se logra la ciclación con DBU en MeCN a temperatura ambiente. La descarboxilación para formar hidroxipiridazinona 31 puede lograrse calentando el resto éster metílico de pirazinona en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano o decalina o mezcla de dioxano/decalina hasta temperaturas elevadas en presencia de HCl concentrado. El ácido carboxílico 94 puede prepararse a partir de hidroxipiridazinona 31 en un procedimiento de dos etapas, es decir, cloración seguida de oxidación. La etapa de cloración puede lograrse mediante tratamiento con $POCl_3$, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o PCl_5 . En una realización, esta transformación se logra con $POCl_3$ puro a temperatura

elevada (~ 85°C). Siguiendo la etapa de cloración, el ácido carboxílico 94 puede prepararse mediante oxidación en condiciones convencionales incluyendo KMnO_4 en agua, SeO_2 en disolvente orgánico tal como dioxano, xileno o piridina, NaOCl/RuCl_3 , CrO_3 en H_2SO_4 acuoso, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ y $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en agua. En una realización esta transformación se logra con $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7\text{-H}_2\text{SO}_4$. El ácido carboxílico 94 puede convertirse en éster de piridazinona 95 en un procedimiento de dos etapas que incluye esterificación de ácido de piridazinona 94 seguido de una reacción de acoplamiento cruzado mediado por paladio. La esterificación puede realizarse en condiciones convencionales que incluyen, HCl concentrado en MeOH, TMSCl en MeOH o TMSCHN₂ en disolventes orgánicos adecuados tales como éter/MeOH, THF/MeOH o PhMe/MeOH. La reacción de acoplamiento cruzado mediado por paladio puede lograrse mediante métodos convencionales que incluyen, tratar el éster de cloropiridazinona con una anilina, un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)_2 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$ o Pd_2dba_3 , un ligando de fosfina y una base en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, DMF, PhMe, DME o MeCN a temperatura elevada. En una realización, la reacción de acoplamiento cruzado comprende tratar el éster 94 con Pd(OAc)_2 , *rac*-2,2-bis(difenilfosfina)-1,11-binaftilo y Cs_2CO_3 en tolueno a de 70 a 100°C. En realizaciones del compuesto 95, en el que se desea $\text{R}^9 = \text{Br}$, el sustituto de bromo puede incorporarse tras la reacción de acoplamiento cruzado. La bromación de piridazinona puede realizarse con NBS en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, MeCN o sistemas de disolventes mezclados a temperatura ambiente. En una realización la bromación se lleva a cabo en DMF. El hidroxamato 96 puede prepararse calentando el éster de piridazinona 95 con la hidroxilamina apropiada y base de amida tal como LDA, LiHMDS o NaHMDS en un disolvente orgánico adecuado tal como THF a baja temperatura. En una realización, se añade una disolución de LiHMDS a una disolución de éster de piridazinona 95 e hidroxilamina en THF a 0°C. Entonces, se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente para producir el hidroxamato 96 adecuado. En algunos casos, la hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En estos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

La figura 2 explica la síntesis de los compuestos 96, 100, 101 y 102. La hidrazina 28 sustituida puede convertirse en malonato de hidrazono 97 según uno de dos procedimientos. En una realización, la condensación de hidrazina 28 sustituida seguido de acilación es particularmente útil para análogos en los que R^9 es alquilo o halógeno. En esta realización, la hidrazina 28 puede condensarse con 2-oxomalonato de dietilo en condiciones de deshidratación convencionales usando una trampa de Dean-Stark en un disolvente orgánico adecuado tal como benceno o tolueno a temperaturas que oscilan entre 80 y 120°C. La acilación con un reactivo que suministra un grupo acilo para proporcionar el malonato de hidrazono 97 se logra mediante tratamiento con base a temperatura apropiada en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, DMF, dioxano o MeCN seguido de la adición del reactivo de acilación. Los expertos en la técnica conocen bien ejemplos de reactivos de acilación e incluyen, cloruros de ácido, anhídridos de ácido y ésteres activados. En una realización, se trata la hidrazona con LiH en THF a 0°C seguido de la adición de un cloruro de ácido y se agita a de 25 a 60°C para proporcionar el compuesto 97. Un método alternativo para sintetizar el compuesto 97 en el que R^9 no es halógeno implica acilar la hidrazina 28 con un reactivo que suministra un grupo acilo, seguido de condensación con 2-oxomalonato de dietilo para proporcionar el malonato de hidrazono 97. Según este método, la hidrazina 28 sustituida puede convertirse en la hidrazida mediante métodos de acilación convencionales. En una realización, esta transformación se logra con el cloruro de ácido apropiado en cloruro de metileno a de 0°C a temperatura ambiental. La hidrazida obtenida se condensa con cetomalonato de dietilo en condiciones de deshidratación convencionales usando una trampa de Dean-Stark en un disolvente orgánico adecuado tal como benceno o tolueno a una temperatura de desde 80 hasta 130°C. La piridazinona 99 se prepara a partir de malonato de hidrazono 97 mediante ciclación en condiciones básicas para proporcionar el ácido o éster 98 intermedio, seguido de cloración para proporcionar la piridazinona 99. La ciclación puede realizarse mediante tratamiento de malonato de hidrazono 7 con una base de amida tal como LiHMDS, NaHMDS, KHMDS o LDA en un disolvente orgánico adecuado tal como THF o éter a baja temperatura. En una realización, la ciclación se logra con LiHMDS en THF a baja temperatura (de -78 a -40°C), seguido de tratamiento con HCl concentrado para producir el derivado de éster de 98 ($\text{R} = \text{Et}$). En otra realización, el derivado de ácido de 98 ($\text{R} = \text{H}$) se obtiene mediante saponificación *in situ* del éster de piridazinona 98. Tras completar la ciclación, la mezcla de reacción se enfría bruscamente con agua a bajas temperaturas (de -78 a -40°C), luego se calienta hasta temperatura ambiental con agitación seguido de acidificación. Entonces se prepara la piridazinona 99 a partir de ácido o éster 98 de piridazinona mediante tratamiento con POCl_3 , cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o PCl_5 . En una realización, esta transformación se logra con POCl_3 puro a temperatura elevada (-85°C). Cuando R^9 no es F, entonces puede convertirse el ácido de piridazinona 99 (cuando $\text{R} = \text{H}$) en piridazinona 101. La incorporación del resto anilina se realiza mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En una realización, se añade la anilina en LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces, se añade el ácido de piridazinona 99 ($\text{R} = \text{H}$) y se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente para generar ácido carboxílico 101. Entonces, puede prepararse hidroxamatos 96 y amidas 102 a partir de ácido 101 usando un reactivo de acoplamiento convencional tal como, pero no se limita a, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), y la hidroxilamina o amina apropiada en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, THF o cloruro de metileno. En algunos casos, la amina o hidroxilamina contiene un grupo protector convencional. En estos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica. Alternativamente, éster de piridazinona 99 ($\text{R} = \text{Et}$) puede convertirse en hidroxamato 96 a través de éster de piridazinona 100 mediante los métodos convencionales descritos en la figura 1. Cuando se desea $\text{R}^8 = \text{Br}$ o I, el halógeno deseado puede incorporarse usando NBS o NIS en un disolvente orgánico adecuado o

sistema de disolventes mezclados tal como DMF, THF-MeOH, o AcOH-THF en presencia de un catalizador ácido apropiado.

En la figura 3, la síntesis de los compuestos 109, 110 y 111 en la que se usa el ácido 2,6-dicloronicotínico como material de partida. El ácido nicotínico 103 se convierte en el ácido monocloro 104 sometiendo a reflujo en NaOH acuoso 2 N siguiendo el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 3.682.932. La alquilación de 104 para proporcionar 105 puede lograrse mediante condiciones de alquilación básicas convencionales incorporando haluros de alquilo, con dos equivalentes del haluro de alquilo apropiado y base para dar una mezcla del éster de N-alquil-piridona 105 y el éster de O-alquil-piridina regioisomérico, que se separan fácilmente mediante cromatografía en columna. Estas condiciones incluyen, K_2CO_3 en acetona o DMF a temperatura elevada o ambiente o NaH en THF a temperatura elevada o ambiente y entonces, la adición del haluro de alquilo. En determinadas realizaciones esta alquilación se logra con LiH en DMF a 0°C, seguido de adición de bromuro de alquilo o yoduro de alquilo y calentando hasta temperatura ambiente. La bromación de éster de piridona 105 puede realizarse con o bien Br_2 y ácido acético o bien NBS en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF. En determinadas realizaciones, se añade NBS a una disolución de éster de piridona 105 en DMF para producir 106. La conversión de bromuro 106 en el compuesto 107 puede lograrse usando condiciones de acoplamiento cruzado mediado por Pd. Cuando R^9 = alquenilo o alquinilo, éstos pueden reducirse adicionalmente usando el agente de reducción apropiado para proporcionar sustituyentes de alquilo en R^9 . En general, esta química puede realizarse usando una amplia variedad de catalizadores de Pd y ligandos, con o sin base añadida, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, PhMe, DME, THF, CH_3CN a temperatura elevada. El componente de acoplamiento dependerá de la naturaleza de R^9 . Por ejemplo, si se desea R^9 = CN, el componente de acoplamiento es $Zn(CN)_2$. Esta reacción puede llevarse a cabo con Pd_2dba_3 y dppf en NMP a 120°C. Estos acoplamientos cruzados mediados por paladio están bien documentados en la bibliografía y se conocen bien por los expertos en la técnica. La incorporación del resto anilina sustituida de manera apropiada para proporcionar 108 se realiza mediante reacción S_NAR . Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS en temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En determinadas realizaciones, se añade la anilina en LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces, se añade la piridona 105 y se agita la mezcla a baja temperatura para generar éster 108. Entonces, puede prepararse el ácido carboxílico 109 usando condiciones de saponificación convencionales tales como LiOH o NaOH en sistemas de disolventes acuosos/orgánicos mezclados convencionales. Puede prepararse hidroxamato 110 y amida 111 usando procedimientos de acoplamiento convencionales, incluyendo EDCI, HOBt o PyBOP y la hidroxilamina o amina apropiada en disolventes orgánicos adecuados tales como DMF, THF o cloruro de metileno. En determinadas realizaciones, el acoplamiento se realiza con HOBt y EDCI en DMF. En algunos casos, la amina o hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En algunos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

La figura 4 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de los compuestos 109, 110 y 111. Esta ruta es particularmente útil para los análogos en los que R^7 no es igual a Me o Et. El ácido nicotínico 103 puede convertirse en el éster metílico de N-alquil-piridona 114 siguiendo un procedimiento de siete etapas, en el que en primer lugar se convierte el ácido 2,6-dicloro-nicotínico 103 en el ácido metoxipiridina, que se esterifica para dar el éster metílico y entonces se desprotege para dar el éster de monocloro 112. En determinadas realizaciones, la conversión en el ácido de metoxipiridina se lleva a cabo añadiendo t-butóxido de potasio en una disolución del ácido 103 en MeOH y entonces se calienta esta mezcla a reflujo durante varios días. La esterificación para dar el éster metílico puede llevarse a cabo en condiciones convencionales, incluyendo esterificación de Fisher (MeOH, H_2SO_4), TMSCl en MeOH o TMSCHN₂ en disolventes orgánicos adecuados tales como PhMe/MeOH. Entonces puede realizarse, la desmetilación de la metoxipiridina mediante condiciones convencionales incluyendo HCl a temperatura elevada, pTsoH en ácido acético a temperatura elevada y HBr acuoso en MeOH a temperatura elevada. La desmetilación preferible para dar piridona 112 se logra mediante tratamiento de la metoxipiridina con HBr acuoso en ácido acético a temperatura elevada (de 80 a 120°C). La alquilación de 112 puede lograrse mediante condiciones de alquilación básicas convencionales incorporando haluros de alquilo, con un equivalente del haluro de alquilo y base apropiados para dar una mezcla del éster de N-alquilo de piridona 113 y el éster de O-alquilpiridina regioisomérico, que se separan fácilmente mediante cromatografía en columna. Estas condiciones incluyen K_2CO_3 en acetona o DMF a temperatura elevada o ambiente o NaH en THF a temperatura elevada o ambiental y luego adición del haluro de alquilo. En determinadas realizaciones, esta alquilación se logra con LiH en DMF a 0°C, seguido de adición de bromuro de alquilo o yoduro de alquilo y calentando hasta temperatura ambiente. La bromación del éster de piridona 113 puede realizarse con o bien Br_2 y ácido acético o bien NBS en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF. En determinadas realizaciones, se añade NBS a una disolución de éster de piridona 113 en DMF para producir 114. La conversión de bromuro 114 en el compuesto 115 puede lograrse usando condiciones de acoplamiento cruzado mediado por paladio. Cuando R^9 = alquenilo o alquinilo, éstos pueden reducirse adicionalmente usando el agente de reducción apropiado para proporcionar los sustituyentes de alquilo en R^9 . En general, esta química puede realizarse usando una amplia variedad de catalizadores de Pd y ligandos, con o sin base añadida, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, PhMe, DME, THF, CH_3CN a temperatura elevada. El componente de acoplamiento dependerá de la naturaleza de R^9 . Estos acoplamientos cruzados mediados por Pd están bien documentados en la bibliografía y se conocen bien por los expertos en la técnica. La incorporación del resto anilina sustituida de manera apropiada para proporcionar 116 se realiza mediante reacción S_NAR . Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a

temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En determinadas realizaciones, se añade la anilina en LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces, se añade la piridona 115 y se agita la mezcla a baja temperatura para generar éster 116. La conversión de 116 en ácido carboxílico 109, así como hidroxamato 110 y amida 111 puede realizarse tal como se describe para la figura 3. Alternativamente, el hidroxamato 110 puede prepararse directamente a partir de éster metílico 116 en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando la hidroxilamina apropiada y base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En determinadas realizaciones, se añade una disolución de LiHMDS en una disolución del éster 116 y la hidroxilamina en THF a 0°C. Entonces, se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente para producir el hidroxamato 110 deseado. En algunos casos, la hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En estos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

La figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 119, 120 y 121, en el que el éster metílico de N-alquil-piridona 112 se usa como material de partida. La formación de 117 puede realizarse mediante la incorporación del resto anilina sustituida de manera apropiada mediante reacción S_NAR . Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En determinadas realizaciones se añade la anilina en LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces se añade la piridona 112 y se agita la mezcla a baja temperatura para generar éster 117. Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). La cloración de piridona 117 para dar piridona 118 puede realizarse usando condiciones convencionales tales como NCS en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF. La conversión de 118 en ácido carboxílico 119, así como hidroxamato 120 y amida 121 puede realizarse tal como se describe para las figuras 3 y 4.

La figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 124 y 125. La 4-fluoropiridazinona 123 puede prepararse a partir de 4-cloropiridazinona 122 mediante el tratamiento con KF o HF con o sin base tal como Et_3N o Me_3N en disolventes orgánicos adecuados tales como CH_3CN , THF, DMF, NMP o DMSO. En una realización, esta transformación se logra con KF en DMSO a temperatura elevada (por ejemplo, 160°C). El éster de piridazinona 123 (cuando $R = Et$) puede convertirse en piridazinona 124, en la que la incorporación del resto anilina se realiza mediante reacción S_NAr . Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, EtOH, $iPrOH$, CH_3CN o THF usando una base tal como Cs_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 o Na_2CO_3 a una temperatura de desde 80 hasta 160°C. En una realización, se añaden la anilina y Cs_2CO_3 en una disolución de piridazinona 123 en DMF y se calienta la mezcla de reacción hasta 80°C. Alternativamente, el ácido de piridazinona 123 ($R = H$) puede convertirse en piridazinona 125 mediante métodos convencionales tales como aquellos descritos en la figura 2. La piridazinona 124 ó 125 puede convertirse en hidroxamatos o amidas tal como se describe en la figura 1 ó 2.

La figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 128, 129 y 130, en el que el éster metílico de piridona 117 se usa como material de partida. La bromación del éster de piridona 117 puede realizarse con o bien Br_2 y ácido acético o bien NBS en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF. Preferiblemente, se añade NBS a una disolución de éster de piridona 117 en DMF para producir 126. La conversión de bromuro 126 en el compuesto 127 en el que R^9 es ciano puede lograrse usando condiciones de acoplamiento cruzado mediado por Pd. En general, esta química puede realizarse usando una amplia variedad de catalizadores de Pd y ligandos, con o sin base añadida, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, PhMe, DME, THF, CH_3CN o NMP a temperatura elevada. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo con $Zn(CN)_2$ y Pd_2dba_3 y dppf en DMF a 120°C. La conversión de 127 en ácido carboxílico 128, así como hidroxamato 129 y amida 130 puede realizarse tal como se describe para las figuras 3 y 4.

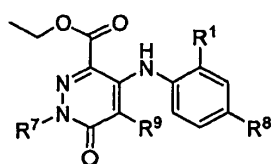
En la figura 8, la síntesis de los compuestos de fórmula V en la que se representa $R^9 = H$ o F, en la que se usa ácido 2,6-dicloro-nicotínico o ácido 2,6-dicloro-5-fluoro-nicotínico como material de partida. Esta ruta es particularmente útil para los análogos en los que R^7 es Me. El ácido nicotínico 140 se convierte en el ácido monocloro 141 sometiendo a reflujo en NaOH acuoso 2 N siguiendo el procedimiento descrito en la patente estadounidense 3682932 (1972). La alquilación de 141 puede lograrse mediante condiciones de alquilación básicas convencionales incorporando haluros de alquilo, con dos equivalentes del haluro de alquilo apropiado y base para dar una mezcla del éster de N-alquil-piridona y el éster de O-alquil-piridina regioisomérico, que se separan fácilmente mediante cromatografía en columna. Estas condiciones incluyen K_2CO_3 en acetona o DMF a temperatura elevada o ambiente o NaH en THF a temperatura elevada o ambiental y luego adición del haluro de alquilo. Preferiblemente, esta alquilación se logra con LiH en DMF a 0°C, seguido de adición de bromuro de alquilo o yoduro de alquilo y calentando hasta temperatura ambiente. La incorporación del resto anilina sustituida de manera apropiada para proporcionar 143 se realiza mediante reacción S_NAR . Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). Preferiblemente, se añade la anilina en LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces, se añade la piridona y se agita la mezcla a baja temperatura para generar éster 143. Entonces, puede prepararse el ácido carboxílico 144 usando condiciones de saponificación convencionales tales como LiOH o NaOH en sistemas de disolventes acuosos/orgánicos mezclados convencionales. El hidroxamato 145 y amida 146 pueden prepararse usando procedimientos de acoplamiento convencionales, incluyendo EDCI, HOBt o PyBOP y la amina apropiada o hidroxilamina en disolventes orgánicos adecuados tales como DMF, THF o cloruro de metileno.

Preferiblemente, el acoplamiento se realiza con HOBt y EDCI en DMF. En algunos casos, la amina o hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En estos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

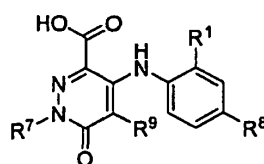
5 En la figura 9, una síntesis alternativa de compuestos de fórmula V en la que se representa $R^9 = H$ o F, en la que se usa ácido 2,6-dicloro-nicotínico o ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico como material de partida. El ácido nicotínico 140 puede convertirse en el éster metílico de N-alquil-piridona 149 siguiendo un procedimiento de cinco etapas, en el que en primer lugar se convierte el ácido 2,6-dicloronicotínico 140 en el ácido de metoxipiridina, que se esterifica para dar el éster metílico y entonces se desprotege para producir el éster de monocloro 147. La conversión en el ácido de metoxipiridina se lleva a cabo preferiblemente añadiendo t-butoxido de potasio a una disolución del ácido 10 140 en MeOH, y entonces se calienta esta mezcla a reflujo durante varios días. La esterificación para dar el éster metílico puede llevarse a cabo en condiciones convencionales, incluyendo esterificación de Fisher (MeOH, H_2SO_4), TMSCl en MeOH o TMSCHN₂ en disolventes orgánicos adecuados tales como PhMe/MeOH. Entonces puede realizarse la desmetilación de la metoxipiridina mediante condiciones convencionales incluyendo pero sin limitarse a HCl a temperatura elevada, pTsoH en ácido acético a temperatura elevada y HBr acuoso en MeOH a temperatura elevada. La desmetilación preferible para dar piridona 147 se logra mediante tratamiento de la metoxipiridina con HBr acuoso en ácido acético a temperatura elevada (de 80 a 120°C). La alquilación de 147 para proporcionar 148 puede lograrse mediante condiciones de alquilación básicas convencionales incorporando haluros de alquilo, con un equivalente del haluro de alquilo apropiado y base para dar una mezcla del éster de N-alquil-piridona y el éster de O-alquil-piridina regioisomérico, que se separan fácilmente mediante cromatografía en columna. Estas condiciones incluyen K₂CO₃ en acetona o DMF a temperatura elevada o ambiente o NaH en THF a temperatura elevada o ambiental y luego la adición del haluro de alquilo. Preferiblemente, esta alquilación se logra con LiH en DMF a 0°C, seguido de adición de bromuro de alquilo o yoduro de alquilo y calentando hasta temperatura ambiente. La incorporación del resto anilina sustituida de manera apropiada se realiza mediante reacción S_NAR. Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). Preferiblemente, se añade la anilina en LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces, se añade la piridona y se agita la mezcla a baja temperatura para generar éster 149. El hidroxamato 145 puede prepararse directamente a partir de éster metílico 149 en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando la hidroxilamina apropiada y base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). 25 Preferiblemente, se añade una disolución de LiHMDS en una disolución del éster metílico 149 y la hidroxilamina en THF a 0°C. Entonces, se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente para producir el hidroxamato 145 deseado. En algunos casos, la hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En estos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

35 Se da a conocer además en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula IA, comprendiendo dicho método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula 100 ó 101



100

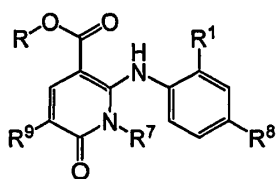


101

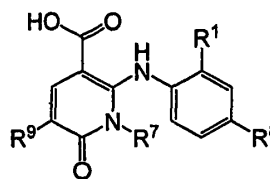
40 con R³NH₂ o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R³ es tal como se define en la fórmula IA o (ii) una base de amida cuando R³ es tal como se define en la fórmula IA con la excepción de que R³ no es H o Me, para proporcionar dicho compuesto de fórmula IA.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula IV, comprendiendo dicho método:

Hacer reaccionar un compuesto de fórmula 108 ó 109



108

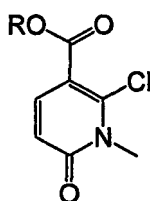


109

con R^3NH_2 en el que R^3 es tal como se define en la fórmula IV, o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento o (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula IV con la excepción de que R^3 no es H o Me.

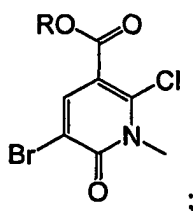
5 En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula VI, comprendiendo dicho método:

(a) bromar un compuesto que tiene la fórmula 105



105

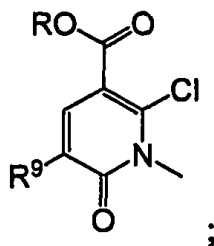
en la que R es alquilo, para proporcionar el compuesto 106



106

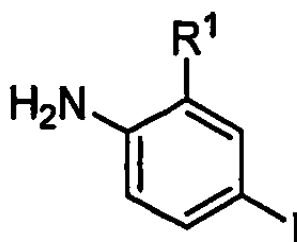
10

(b) hacer reaccionar el compuesto 106 con $Zn(Me)_2$ en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, y opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el compuesto 107



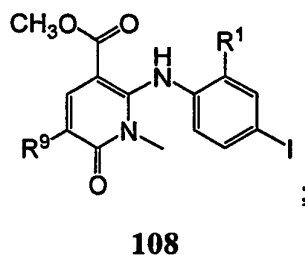
107

(c) hacer reaccionar el compuesto 107 con una anilina que tiene la fórmula

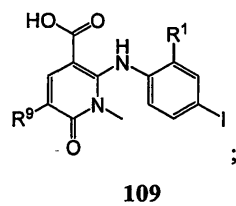


15

En presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base de amida, para proporcionar el compuesto 108



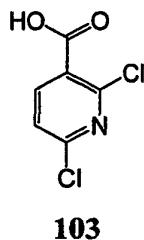
(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 108 en condiciones básicas para proporcionar el compuesto 109



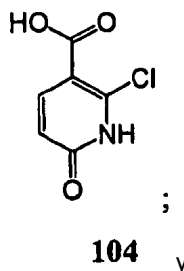
5 (e) hacer reaccionar o bien el compuesto 108 o bien el compuesto 109 con R^3NH_2 o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R^3 es tal como se define en la fórmula VI o (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula VI con la excepción de que R^3 no es H, para proporcionar dicho compuesto de fórmula VI.

10 En una realización, el compuesto 105 se prepara mediante el método que comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto 103



con hidróxido de sodio acuoso para proporcionar el compuesto 104



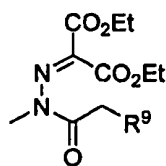
15 (b) hacer reaccionar el compuesto 104 con RX, en el que R es Me y X es un haluro, en presencia de una base para proporcionar el compuesto 105.

Se da a conocer además en el presente documento un método de preparación de un compuesto de fórmula II, comprendiendo dicho método:

(a) hacer reaccionar una hidrazina que tiene la fórmula Me-NH-NH₂ con:

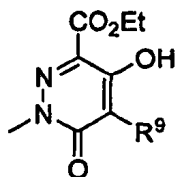
20 (i) 2-oxomalonato de dietilo, seguido de tratamiento con un reactivo de acilación que suministra un grupo acilo que tiene la fórmula C(=O)CH₂R⁹ en la que R⁹ es tal como se define en la fórmula II, o

(ii) un reactivo de acilación que suministra un grupo acilo que tiene la fórmula C(=O)CH₂R⁹ en la que R⁹ es tal como se define en la fórmula II, seguido de tratamiento con cetomalonato de dietilo, para proporcionar el compuesto 97



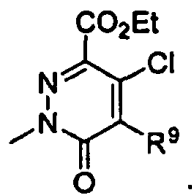
97

(b) tratar el compuesto 97 con una base de amida a una temperatura por debajo de -40°C , seguido de tratamiento con HCl concentrado, para proporcionar un compuesto de fórmula 98



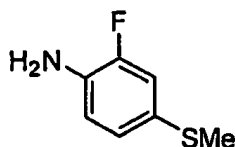
98

5 (c) clorar el compuesto 98 para proporcionar el compuesto 99

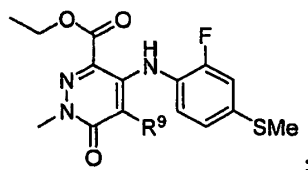


99

(d) hacer reaccionar el compuesto 99 con una anilina que tiene la fórmula



En presencia de un catalizador de paladio, un ligando, y una base de amida, para proporcionar el compuesto 100



100

y

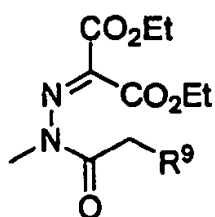
10 (e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 100 con R^3NH_2 o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R^3 es tal como se define en la fórmula II o bien (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula II con la excepción de que R^3 no es H, para proporcionar dicho compuesto de fórmula II.

15 Se da a conocer además en el presente documento, un método de preparación de un compuesto de fórmula II en la que R^9 es H, Me, o Cl, comprendiendo dicho método:

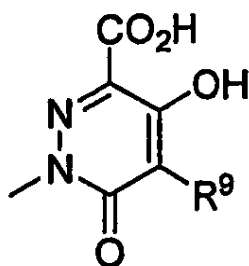
(a) hacer reaccionar una hidrazina que tiene la fórmula Me-NH-NH_2 con:

(i) 2-oxomalonato de dietilo, seguido de tratamiento con un reactivo de acilación que suministra un grupo acilo que tiene la fórmula $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^9$ en la que R^9 es H, Me o Cl; o

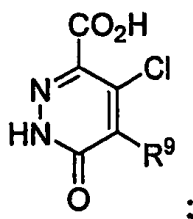
20 (ii) un reactivo de acilación que suministra un grupo acilo que tiene la fórmula $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^9$ en la que R^9 es H, Me o Cl, seguido de tratamiento con cetomalonato de dietilo, para proporcionar el compuesto 97

**97**

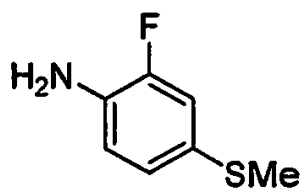
(b) tratar el compuesto 97 con una base de amida a una temperatura por debajo de -40°C para dar un compuesto de fórmula 98

**98**

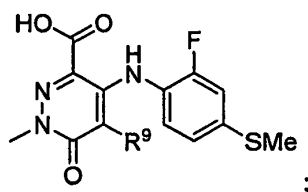
5 (c) clorar el compuesto 98 para proporcionar el compuesto 99

**99**

(d) hacer reaccionar el compuesto 99 con una anilina que tiene la fórmula



en presencia de una base de amida, para proporcionar el compuesto 101

**101**

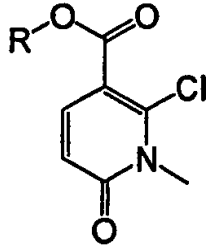
y

10

(e) hacer reaccionar el compuesto 101 con R^3NH_2 o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R^3 es tal como se define en la fórmula II o bien (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula II con la excepción de que R^3 no es H, para proporcionar dicho compuesto de fórmula II.

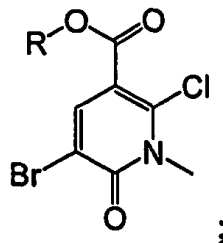
En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula V, en la que R⁹ es Me, comprendiendo dicho método:

(a) bromar un compuesto que tiene la fórmula 105



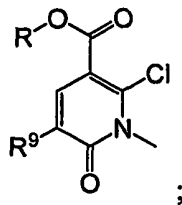
105

5 en la que R es alquilo, para proporcionar el compuesto 106



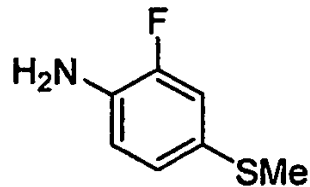
106

(b) hacer reaccionar el compuesto 106 con Zn(Me)₂ en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, y opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el compuesto 107

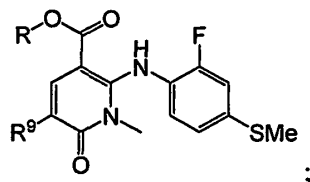


107

10 (c) hacer reaccionar el compuesto 107 con una anilina que tiene la fórmula

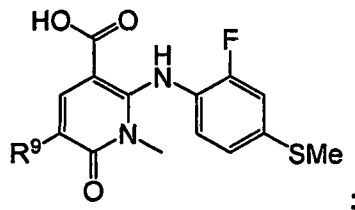


en presencia de una base de amida, para proporcionar el compuesto 108



108

(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 108 en condiciones básicas para proporcionar el compuesto 109



109

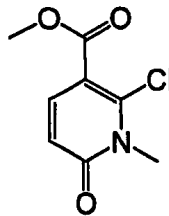
;

y

(e) hacer reaccionar o bien el compuesto 108 o bien el compuesto 109 con R^3NH_2 , en el que R^3 es tal como se define en la fórmula V, en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto de fórmula V.

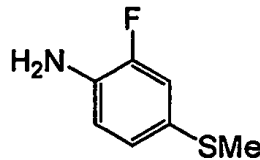
5 En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula V en la que R^9 es Cl, comprendiendo dicho método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 112



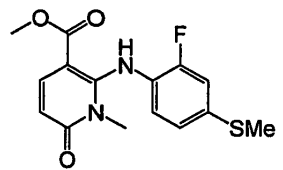
112

con una anilina que tiene la fórmula



10

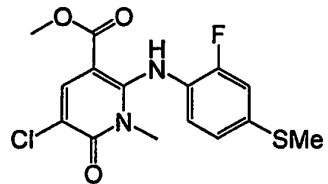
en presencia de una base de amida para proporcionar el compuesto 117



117

;

(b) clorar el compuesto 117 para proporcionar el compuesto 118

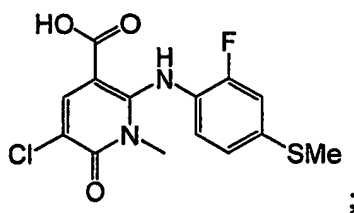


118

;

y

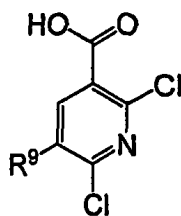
15 (c) hidrolizar opcionalmente el compuesto 118 para proporcionar el compuesto 118A

**118A**

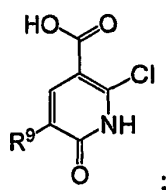
(d) hacer reaccionar o bien el compuesto 118 o bien el 118A con (S)-MeCH(OH)CH₂ONH₂ o HOCH₂CH₂ONH₂ en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto de fórmula V.

5 En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula V en la que R⁹ es H o F, comprendiendo dicho método:

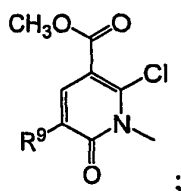
(a) tratar un compuesto de fórmula 140

**140**

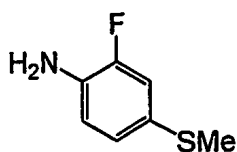
en la que R⁹ es H o F, con NaOH acuoso para proporcionar el compuesto 141

**141**

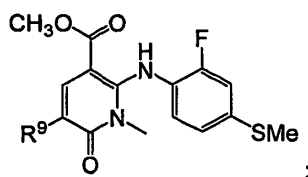
10 (b) hacer reaccionar el compuesto 141 con CH₃X, en el que X es un haluro, en presencia de una base para proporcionar el compuesto 142

**142**

(c) hacer reaccionar el compuesto 142 con una anilina que tiene la fórmula

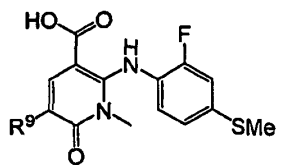


15 en presencia de una base de amida para proporcionar el compuesto 143



143

(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 143 para proporcionar el compuesto 144



144

5 (e) hacer reaccionar o bien el compuesto 143 o bien el 144 con R^3NH_2 , en el que R^3 es tal como se define en la fórmula V, en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto de fórmula V.

En una realización de los métodos anteriores, el agente de acoplamiento es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de uso de los compuestos de esta invención como medicamento para tratar enfermedades o estados médicos mediados por MEK. Por ejemplo, esta invención proporciona un compuesto de esta invención como medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno hiperproliferativo. En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de producción de un efecto inhibidor de MEK en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho estado mediado por MEK para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado mediado por MEK.

25 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que inhiben MEK, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

35 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (que incluye glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o el tratamiento de dolor en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

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

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente

eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica u otro estado inflamatorio tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En una realización, dicho uso se refiere al tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicho uso se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de mismo para su uso en el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal en un mamífero.

La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, para su uso en la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero.

La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero. En una realización, dicho uso para el tratamiento de una enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o estado relacionado con enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de las enfermedades y/o estados anteriores incluyen artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, respuestas alérgicas que incluyen asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad de riñón poliquístico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, artrosis, neurofibromatosis, rechazo de trasplante de órganos, caquexia y dolor.

Se proporciona además un compuesto de la presente invención para su uso como medicamento en el tratamiento de las enfermedades y estados descritos anteriormente en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padece tal trastorno. También se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y estados descritos anteriormente en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padece tal trastorno.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de dichos compuestos, según los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes que se han diagnosticado que tienen psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, CMML, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y cuello, melanoma intraocular o cutáneo, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de

5 Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroideas, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos en la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uretra (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores de la columna vertebral, glioma del tallo cerebral o adenomas hipofisarios).

10 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterápico, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, y de los agentes quimioterápicos están juntos de manera eficaz en la inhibición del crecimiento celular anómalo. Muchos agentes quimioterápicos se conocen actualmente en la técnica. En una realización, el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que inhiben MEK que comprende uno o más compuestos de la presente invención.

20 Esta invención se refiere además a un método para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo cuyo método comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con terapia de radiación, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, están en combinación con la terapia de radiación eficaz en la inhibición del crecimiento celular anómalo o el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar la terapia de radiación se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en el presente documento.

25 Se cree que los compuestos de la presente invención pueden producir células anómalas más sensibles al tratamiento con radiación para fines de destruir y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, esta invención se refiere además a un método para sensibilizar células anómalas en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de células anómalas para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método puede determinarse según los medios para la determinación de cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el presente documento.

30 Los compuestos inventivos pueden usarse además ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por ejemplo, la invención también se refiere a un método de y a una composición farmacéutica de inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo o un derivado isotópicamente marcado del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de los agentes antiangiogénesis, transducción de inhibidores de señal y agentes antiproliferativos.

35 Los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), pueden usarse junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en los documentos 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, la patente estadounidense n.º 5.863.949, la patente estadounidense n.º 5.861.510 y el documento EP 780.386, todos éstos se incorporan en el presente documento en sus totalidades como referencia. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad que inhibe MMP-1. Se prefieren más aquellas que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

40 Las expresiones "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de manera intercambiable en esta solicitud.

45 "Crecimiento celular anómalo," tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina cinasa mutada o sobreexpresando un receptor de tirosina cinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación de la tirosina cinasa aberrante; (3) cualquier tumor que prolifera mediante receptores de tirosina cinasa; (4) cualquier tumor que prolifera

mediante activación de serina/treonina cinasa aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación de serina/treonina cinasa aberrante.

5 El término "tratar", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, significa invertir, aliviar, inhibir la evolución de, o prevenir el trastorno o estado al que tal término se aplica, o uno o más síntomas de tal trastorno o estado. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otra forma, se refiere al acto de tratar como "tratamiento" se define inmediatamente anterior.

10 La cantidad de un agente dado que corresponderá a una cantidad de este tipo variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, estado patológico y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero no obstante puede determinarse de manera rutinaria por un experto en la técnica. "Tratar" pretende significar al menos la mitigación de un estado patológico en un mamífero, tal como un ser humano, que se ve afectado, al menos en parte, mediante la actividad de MEK, e incluye prevenir que se produzca el estado patológico en un mamífero, particularmente cuando se encuentra el mamífero predispuesto a tener el estado patológico pero todavía no se ha diagnosticado que lo tiene; modular e/o inhibir el estado patológico; y/o aliviar el estado patológico.

15 Con el fin de usar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica convencional como composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Para preparar las composiciones farmacéuticas según una realización de esta invención, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo (solo o junto con un agente terapéutico adicional) se mezcla de manera íntima con un portador farmacéuticamente aceptable según técnicas de composición farmacéutica convencionales para producir una dosis. Un portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral. Ejemplos de portadores adecuados incluyen cualquier y todos disolventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes que retardan la absorción e isotónicos, edulcorantes, estabilizadores (para promover almacenamiento a largo plazo), emulsionantes, agentes aglutinantes, agentes espesantes, sales, conservantes, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes que retardan la absorción e isotónicos, agentes aromatizantes y diversos materiales tales como tampones y absorbentes que pueden ser necesarios con el fin de preparar una composición terapéutica particular. El uso de tales medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio convencional o agente es incompatible con un compuesto de la presente invención, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas y preparaciones. Los principios activos complementares también pueden incorporarse en las composiciones y preparaciones tal como se describe en el presente documento.

35 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, emulsiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles, o disoluciones acuosas o aceitosas o suspensiones), para la administración mediante inhalación (por ejemplo como polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración mediante insuflación (por ejemplo como polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como disolución aceitosa o acuosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones pretendidas para el uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

40 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación para comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregación tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones para comprimido pueden estar recubiertas o no recubiertas o bien para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, o bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en ambos casos, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

45 Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma finamente de polvo junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,

- 5 alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o humectación tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxitileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxitilenosorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilenosorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tal como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tal como sacarosa, sacarina o aspartamo).
- 10 Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 15 Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente de dispersión o humectación, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales tales como agentes colorantes, aromatizantes y edulcorantes, también pueden estar presentes.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se producen de manera natural tales como goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural tales como frijol de soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de polioxitilenosorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes conservantes, aromatizantes y edulcorantes.
- 25 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un demulcente, conservante, agente colorante o aromatizante.
- 30 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión aceitosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol.
- 35 Las formulaciones para supositorios pueden prepararse mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido en la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.
- 40 Las formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y disoluciones acuosas o aceitosas o suspensiones, pueden generalmente obtenerse formulando un principio activo con un vehículo o diluyente tópicamente aceptable convencional usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.
- 45 Las composiciones para la administración mediante insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contienen partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30 μm o mucho menos, el polvo por sí mismo que comprende el principio activo o bien solo o bien diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. Entonces, se retiene convenientemente el polvo para la insuflación en una cápsula que contiene, por ejemplo, de 1 a 50 mg de principio activo para su uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como se usa para la insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.
- 50 Las composiciones para la administración mediante inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo o bien como un aerosol que contiene sólido finalmente dividido o gotas de líquido. Los propelentes en aerosol convencional tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos pueden usarse y el dispositivo de aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad dosificada de principio activo.
- 55 Para más información sobre formulaciones, véase el capítulo 25,2 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman de Editorial Board), Pergamon Press 1990.
- La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la gravedad del trastorno o estado, la

tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico encargado. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 0,07 a 2,45 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar cualquier efecto secundario nocivo, siempre que en primer lugar se dividan tales dosis superiores en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día. Para más información sobre vías de administración y regímenes de dosificación, véase el capítulo 25,3 en el volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman de Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para los fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la presente invención variará de manera natural según la naturaleza y gravedad de los estados, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, según los principios de la medicina bien conocidos.

Los compuestos de esta invención pueden usarse solos o en combinación con otros fármacos y terapias usadas en el tratamiento de estados de enfermedad que sería beneficioso a partir de la inhibición de MEK. Tal tratamiento puede implicar, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usa en oncología médica, tal como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citocina, hidroxiurea, o, uno de los antimetabolitos preferidos dados a conocer en la solicitud de patente europea n.º 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-il-metil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como Taxol y Taxotere e inhibidores de la polioquina); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant) antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de ciproterona y Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida)), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y busarelina), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, asanastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tal como finasterida;

(iii) agentes antiinvasión (por ejemplo, inhibidores de la familia c-Src cinasa e inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno urocina o anticuerpos frente a heparanasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento como anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastumuzab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix C225]), y cualquier factor de crecimiento o anticuerpos del receptor del factor de crecimiento dados a conocer por Stem *et al.* *Critical Reviews in Oncology/Haematology*, 2005, vol. 54, pág. 11-29); tales inhibidores incluyen inhibidores de tirosina cinasa (por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico tirosina cinasa tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesilo transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de señalización celular a través de las cinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl cinasa, receptor de IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) inhibidores de cinasa; inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de cinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento de célula endotelial antiavascular bevacizumab [Avastin™], e inhibidores de tirosina cinasa del receptor de VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; ejemplo 240 en el documento WO 00/47212),

vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO01/60814), compuestos tales como aquellos dados a conocer en las solicitudes de PCT n.^{os} WO97/22596, WO97/30035, WO97/32856 y WO 98/13354) y los compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta3$, inhibidores de MMP, inhibidores de COX-2 y angiostatina);

5 (vi) agentes de daño vascular tales como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de PCT n.^{os} WO 99/02166, WO 0/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido (por ejemplo, aquellas que se refieren a las dianas enumeradas anteriormente tal como ISIS 2503, y antisentido anti-ras);

10 (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo por ejemplo GVAXTM, enfoques para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, GDEPT (terapia de profármaco enzimática relacionada con gen) enfoques tales como aquellos que usan citocina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica resistente a múltiples fármacos;

(ix) interferón; y

15 (x) enfoques de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la energía de las células T, enfoques para usar células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de dosis descrito anteriormente en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo en su intervalo de dosis aprobado.

25 Según este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la presente invención tal como se define en el presente documento y un agente antitumoral adicional tal como se definió anteriormente en el presente documento para el tratamiento conjunto de cáncer.

Aunque los compuestos de la presente invención, son principalmente de valor como agentes terapéuticos para su uso en animales de sangre caliente (incluyendo al hombre), éstos también son útiles siempre que se requiere inhibir los efectos de MEK. Por tanto, éstos son útiles como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

30 Se da a conocer además en el presente documento un artículo de fabricación, o se proporciona un "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo. El kit también puede comprender una etiqueta o prospecto en o asociado con el recipiente. El término "prospecto" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes al uso de tales productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envase de blíster, etc. El recipiente puede formarse a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente soporta un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo, que es eficaz para tratar el estado, y puede tener un abertura de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o prospecto puede indicar que la composición se usa para tratar el estado de elección, tal como cáncer. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que puede usarse el compuesto de la presente invención o una formulación del mismo para tratar una enfermedad o estado médico mediado por MEK. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente que va a tratarse es uno que tiene una enfermedad o estado médico mediado por MEK tal como un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición puede usarse para tratar otros trastornos. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir otros materiales de manera deseada desde un punto de vista del usuario y comercial, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

55 Un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo contenida en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa o antiinflamatoria. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de

Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir otros materiales de manera deseada desde un punto de vista del usuario y comercial, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

5 El kit puede comprender además direcciones para la administración de un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo y, si están presentes, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo ("primera formulación") y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además direcciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las primeras y segundas composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

10 Los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de la presente invención, tales como comprimidos o cápsulas. Un kit de este tipo preferiblemente incluye varias dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una cartulina que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un "envase de blíster". Se conocen bien los envases de blíster en la industria de empaquetamiento y se usan ampliamente para empaquetar formas farmacéuticas unitarias. Si se desea, puede proporcionarse un auxiliar de memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otros símbolos o con un calendario de inserción, designando los días en el calendario de tratamiento en el que pueden administrarse las dosificaciones.

15 Cuando el kit comprende un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener los componentes separados tales como una botella dividida o una bolsita de aluminio dividida, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un recipiente no dividido individual. Normalmente, el kit comprende direcciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por el médico encargado.

Ensayos biológicos

25 Los siguientes ensayos pueden usarse para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de MEK.

Ejemplo A

Ensayo enzimático de MEK (prueba 1a)

30 La actividad de los compuestos de la presente invención puede determinarse mediante el siguiente procedimiento. Se expresa MEK-1 activa (2-393) constitutivamente activa, marcada con 6 His N-terminal en *E. coli* y se purifica la proteína mediante métodos convencionales (Ahn *et al.*, Science 1994, 265, 966-970). Se evalúa la actividad de MEK1 midiendo la incorporación de γ -³³P-fosfato a partir de γ -³³P-ATP sobre ERK2 marcada con His N-terminal, que se expresa en *E. coli* y se purifica mediante métodos convencionales, en presencia de MEK-1. El ensayo se lleva a cabo en una placa de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100 μ l) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerolfosfato 5 mM, Na-ortovanadato 100 μ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM y ERK2 1 μ M. Se suspenden los inhibidores en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles se realizan a una concentración final de DMSO al 1%. Se inician las reacciones mediante la adición de ATP 10 μ M (con 0,5 mCi de γ -³³P-ATP/pocillo) y se incuban a temperatura ambiental durante 45 minutos. Se añade un volumen igual de TCA al 25% para detener la reacción y precipitar las proteínas. Se atrapan las proteínas precipitadas sobre placas filtrantes de fibra de vidrio B, y se elimina por lavado el ATP marcado en exceso usando un colector MACH III de Tomtec. Se dejan secar las placas al aire antes de añadir 30 μ l/pocillo de Packard Microscint 20, y se cuentan las placas usando un instrumento Packard TopCount.

Ejemplo B

Ensayo de fosforilación de ERK 1/2 celular (prueba 1b)

45 Las propiedades de inhibición de MEK 1/2 de los compuestos de la invención pueden determinarse mediante el siguiente ensayo celular *in vitro*. Se determinó la inhibición de la fosforilación de ERK1/2 basal incubando células con el compuesto durante 1 hora y cuantificando la señal de pERK fluorescente en células fijadas y normalizando frente a la señal de ERK total.

50 Materiales y métodos: Se obtuvieron células Malme-3M de la ATCC y se hicieron crecer en RPMI-1640 complementado con un 10% de suero bovino fetal. Se sembraron en placa las células en placas de 96 pocillos a 15.000 células/pocillo y se dejaron unir durante 1-2 horas. Entonces, se añadieron compuestos diluidos a una concentración final de DMSO al 1%. Tras 1 hora, se lavaron las células con PBS y se fijaron en formaldehído al 3,7% en PBS durante 15 minutos. A esto le siguió el lavado en PBS/Triton X-100 al 0,2% y la permeabilización en MeOH al 100% durante 15 minutos. Se bloquearon las células en tampón de bloqueo Odyssey (LI-COR Biosciences) durante al menos 1 hora. Se añadieron anticuerpos frente a ERK 1/2 fosforilada (Cell Signaling n.º 9106, monoclonal) y ERK 12 total (Santa Cruz Biotechnology n.º sc-94, policlonal) a las células y se incubaron

5 durante al menos 1 hora. Tras lavar con PBS/TritonX-100 al 0,2%, se incubaron las células con anticuerpos secundarios marcados fluorescentemente (IgGIRDye800 de cabra anti-conejo, Rockland e IgG-Alexa Fluor 680 de cabra anti-ratón, Molecular Probes) durante otra hora. Entonces, se lavaron las células y se analizaron para determinar la fluorescencia a ambas longitudes de onda usando el sistema de obtención de imágenes infrarrojas Odyssey (LI-COR Biosciences). Se normalizó la señal de ERK fosforilada frente a la señal de ERK total.

Ejemplo C

Ensayo de solubilidad acuosa

10 Se midió la solubilidad acuosa termodinámica de los compuestos usando un método de frasco de agitación modificado. Se confirmó la cristalinidad de cada compuesto usando un microscopio de luz polarizante (Olympus BX51). Para cada compuesto sometido a prueba, se pesaron aproximadamente 0,5 mg de compuesto seco en un vial que va a usarse para preparar las disoluciones patrón. También se pesaron aproximadamente 0,5 mg en varios viales para las disoluciones acuosas desconocidas, un vial para cada pH que va a someterse a prueba.

15 Para cada disolución acuosa desconocida, se añadieron 0,5 ml de tampón acuoso (fosfato de potasio 10 mM) al pH deseado a 0,5 mg de compuesto seco. (Para pH 1,2, se usó HCl 0,1 N). El límite de concentración superior para este ensayo era por tanto de 1 mg/ml. Entonces, se agitó cada disolución acuosa desconocida a 350 rpm a temperatura ambiente durante 24 horas para dejar un tiempo adecuado para el equilibrado. Tras agitar, se comprobó y se confirmó el pH de cada muestra. Posteriormente, se tomaron alícuotas y se filtraron a viales de HPLC para su análisis.

20 Se preparó una disolución madre para cada compuesto disolviendo 0,5 mg de compuesto en un volumen total de 1 ml de metanol para una concentración madre de 500 µg/ml. Entonces, se diluyó en serie la disolución madre para crear una curva de calibración de desde 5 hasta 250 µg/ml.

25 Se analizaron inmediatamente las muestras y los patrones mediante CL/UV. Para cada una de las muestras acuosas, se inyectaron dos volúmenes diferentes por triplicado. Para cada uno de los patrones, se inyectaron dos volúmenes diferentes una vez. Las muestras que producen picos fuera del intervalo de calibración se diluyeron en serie y se volvieron a analizar.

30 El sistema de HPLC/PDA estaba compuesto por un sistema de separaciones Alliance 2795 (Waters) o un sistema de separaciones Acquity UPLC (Waters) combinado con un detector de haz de fotodiodos 2996 (Waters). En el sistema Alliance, se logró la separación cromatográfica del analito usando una columna YMC ODS-Aq C18 (3,0 x 50 mm, tamaño de partícula de 3 µm, 120Å, Waters) conjuntamente con condiciones de gradiente usando las fases móviles A (acuosa, ácido heptafluorobutírico (HFBA) al 0,01%, alcohol isopropílico al 1%) y B (HFBA al 0,01% y alcohol isopropílico al 1% en acetonitrilo). El tiempo de ejecución total, incluyendo el tiempo de reequilibrado, para una única inyección fue de 5 minutos. Se midieron las respuestas del analito monitorizando la absorbancia a 220 nm y 254 nm. El límite de detección para la mayoría de los compuestos en este sistema era de aproximadamente 1 µg/ml.

35 En el sistema Acquity, se logró la separación cromatográfica del analito usando una columna Acquity UPLC BEH, C18 (2,1 x 50 mm, tamaño de partícula de 1,7 µm, Waters) conjuntamente con condiciones de gradiente usando las fases móviles A (acuosa, ácido fórmico (FA) al 0,1%, alcohol isopropílico al 1%) y B (FA al 0,1% y alcohol isopropílico al 1% en acetonitrilo). El tiempo de ejecución total, incluyendo el tiempo de reequilibrado, para una única inyección fue de 3 minutos. Se midieron las respuestas del analito monitorizando la absorbancia a 220 nm y 254 nm. El límite de detección para la mayoría de los compuestos en este sistema era de aproximadamente 1 µg/ml. En el extremo posterior del sistema Acquity hay un espectrómetro de masas de cuadrupolo único ZQ-2000 (Waters). Se usó ESI positiva para la identificación de la masa del compuesto original.

40 Se adquirieron los datos y se procesaron usando el software Waters Empower. Se logró la calibración representando gráficamente las razones de área pico de analito como una función de las concentraciones nominales de las muestras patrón. Se generó un modelo de calibración mediante regresión lineal de la curva de calibración. Se usó el modelo para calcular la concentración en todas las muestras acuosas.

45 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmulas I a VI varían con el cambio estructural tal como se esperaba, en general la actividad y/o solubilidad que tienen los compuestos puede demostrarse a las siguientes concentraciones o dosis:

Compuestos de fórmula II:

50 Prueba 1a (ensayo enzimático): $Cl_{50} \leq 250$ nM, por ejemplo ≤ 100 nM, como ejemplo adicional ≤ 30 nM.

Prueba 1b: (ensayo celular): $Cl_{50} \leq 180$, por ejemplo ≤ 80 nM, como ejemplo adicional ≤ 10 nM.

Compuestos de fórmula III:

Prueba 1a (ensayo enzimático): $Cl_{50} \leq 250$ nM, por ejemplo ≤ 50 nM, como ejemplo adicional < 20 nM; y

Prueba 1b: (ensayo celular): $CI_{50} \leq 600$ nM, por ejemplo ≤ 30 nM, como ejemplo adicional ≤ 10 nM.

Compuestos de fórmula V:

Prueba 1a (ensayo enzimático): $CI_{50} \leq 40$ nM, por ejemplo ≤ 20 nM; y

Prueba 1b: (ensayo celular): $CI_{50} \leq 10$ nM.

5 Compuestos de fórmula VI:

Prueba 1a (ensayo enzimático): $CI_{50} \leq 35$ nM, como ejemplo adicional ≤ 15 nM, y como ejemplo adicional ≤ 10 nM.

Prueba 1b: (ensayo celular): $CI_{50} \leq 5$ nM, como ejemplo adicional ≤ 1 nM.

Ejemplos

10 Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y sólo pretenden sugerir un método de practicar la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros inhibidores de MEK de la invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ejemplificados según la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo de manera apropiada los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o preparando modificaciones de rutina de condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones dadas a conocer en el presente documento o conocidas en la técnica reconocerán que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

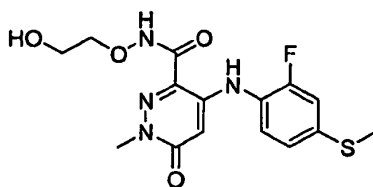
15 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique de otra forma se exponen todas las temperaturas en grados Celsius. Se adquirieron los reactivos de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otra forma. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano de Aldrich en botellas con sello de seguridad y se usaron tal como se recibieron.

20 Se realizaron las reacciones expuestas a continuación generalmente a una presión de nitrógeno o argón positiva o con un tubo de secado (a menos que se establezca de otra forma) en disolventes anhidros, y se ajustaron los matraces de reacción con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos a través de jeringa. Se secó en estufa y/o se secó con calor el material de vidrio.

25 Se realizó cromatografía en columna en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o en una cartucho SepPak de sílice (Waters).

30 Se registraron los espectros 1H -RMN en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros 1H -RMN como disoluciones de $CDCl_3$ (notificado en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Se usaron otros disolventes de RMN cuando era necesario. Cuando se notifican las multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Constantes de acoplamiento, cuando se dan, se notifican en Hertz (Hz).

Ejemplo de referencia 1



35

4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

40 Etapa A: Preparación de 2-(2-metilhidrazono)propanoato de etilo: A una suspensión de piruvato de etilo (37,8 ml, 338 mmol) y $MgSO_4$ (40,8 g, 339 mmol) en $CHCl_3$ (500 ml) se le añadió una disolución de metilhidrazina (18,0 ml, 332 mmol) en $CHCl_3$ (100 ml) a $0^\circ C$. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado a presión reducida dando 44 g (94%) del producto deseado que se usó directamente sin purificación adicional.

45 Etapa B: Preparación de 3-(2-(1-etoxi-1-oxopropan-2-iliden)-1-metilhidrazinil)-3-oxopropanoato de metilo: A una disolución de 2-(2-metilhidrazono)propanoato de etilo (25,0 ml, 186 mmol) en THF (500 ml) a $0^\circ C$ se le añadió LiH (2,02 g, 241 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos a $0^\circ C$, se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 6 horas. Se añadió cloruro de metilmalonilo (26,7 ml, 242 mmol) en THF (20 ml) a $0^\circ C$. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se extinguió cuidadosamente la reacción con

HCl acuoso 1 N a 0°C, se concentró a presión reducida, y se diluyó con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando 46 g (99%) del producto deseado que se usó directamente sin purificación adicional.

5 Etapa C: Preparación de 5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo: A una disolución de 2-(2-metil-2-(metilo 3-oxopropanoil)hidrazono)propanoato de etilo (1,02 g, 4,09 mmol) en MeCN (10 ml) a 0°C se le añadió DBU (2,0 ml, 13 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl acuoso al 10%, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando 0,39 g (48%) del producto bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

10 Etapa D: Preparación de 5-hidroxi-2,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona: Se sometió a reflujo una mezcla de 5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo (3,00 g, 15,1 mmol) y HCl acuoso 6 N (25 ml, 150 mmol) en dioxano (25 ml) durante 48 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando el material bruto que se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando 0,74 g (35%) del producto deseado. Se concentró la fase acuosa a presión reducida. Se diluyó el sólido resultante con agua y EtOAc-THF. Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando 0,80 g (37%) del producto deseado adicional. Se obtuvo un total de 1,54 g (72%) del producto deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

20 Etapa E: Preparación de 5-cloro-2,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona: Se agitó una mezcla de 5-hidroxi-2,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (736 mg, 5,25 mmol) y POCl₃ (4,5 ml) a 85°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando el material bruto que se extinguió con Na₂CO₃ acuoso saturado. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando 587 mg (70%) del producto deseado que se usó directamente sin purificación adicional.

25 Etapa F: Preparación de ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una disolución de 5-cloro-2,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (780 mg, 4,67 mmol) en H₂SO₄ fumante (25 ml) a 0°C se le añadió lentamente K₂Cr₂O₇ (3,33 g, 11,2 mmol) con agitación. Tras la adición de K₂Cr₂O₇, se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Cuando la reacción empezó a avanzar muy rápidamente, se sustituyó el baño de hielo y se añadió el resto de K₂Cr₂O₇. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando 649 mg (74%) del producto deseado que se usó directamente sin purificación adicional.

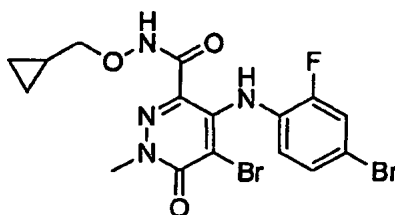
35 Etapa G: Preparación de 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo: Se sometió a reflujo una disolución de ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (390 mg, 2,07 mmol) y HCl conc. (0,10 ml) en MeOH (6 ml) durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando el material bruto que se disolvió de nuevo en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (de hexanos al 100% a EtOAc del 10 al 20 al 30 al 50% en hexanos) proporcionando 72 mg (17%) del producto deseado.

40 Etapa H: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo: Se selló una disolución de mezcla de 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (72 mg, 0,35 mmol), 2-fluoro-4-metiltioanilina (69 mg, 0,44 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol), BINAP (40 mg, 0,064 mmol) y Cs₂CO₃ (197 mg, 0,60 mmol) en tolueno (1,5 ml) en un vial bajo atmósfera de N₂. Se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y entonces se calentó a 80°C durante 16 horas con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se retiró el precipitado mediante filtración y se lavó con EtOAc. Se lavó el filtrado con agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (de CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 1% en CH₂Cl₂) seguido de cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice adicional (EtOAc del 10 al 15 al 20% en CH₂Cl₂) proporcionando 48 mg (42%) del producto deseado.

55 Etapa I: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: A una disolución de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (25 mg, 0,077 mmol) y O-(2-viniloxi-etilo)-hidroxilamina (24 mg, 0,23 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió LiHMDS (0,54 ml, 0,54 mmol, 1 M en THF). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 1,5% en CH₂Cl₂) proporcionando 30 mg (99%) del producto deseado.

Etapa J: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: A una disolución de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida (30 mg, 0,077 mmol) en EtOH/THF (2 ml/2 ml) se le añadió HCl acuoso 1 N (0,15 ml, 0,15 mmol, disolución acuosa 1 N) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción a pH 7, se diluyó con EtOAc (3x), se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (EtOAc al 100% a CH₂Cl₂ al 100% a MeOH del 2,5 al 3 al 5% en CH₂Cl₂) proporcionando 6 mg (22%) del producto deseado. EM APCI (-) m/z 367 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,35 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 2



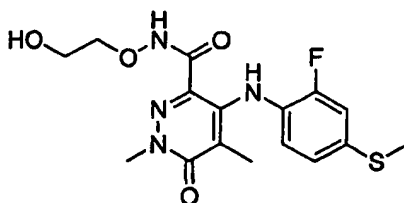
5-Bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 4-(2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo: Se preparó el compuesto del título en el rendimiento del 61% mediante el procedimiento tal como se describió anteriormente en el ejemplo I (etapa H) usando 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (109 mg, 0,54 mmol, preparado tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1 (etapas A - G) y 2-fluoroanilina (0,053 ml, 0,54 mmol).

Etapa B: Preparación de 5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo: Se agitó una mezcla de 4-(2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (88 mg, 0,32 mmol) y NBS (59 mg, 0,33 mmol) en DMF (1,5 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua (2x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 0,5% en CH₂Cl₂) seguido de cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice adicional (EtOAc al 30% en CH₂Cl₂) dando 80 mg de una mezcla de 5-bromo-4-(2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo y 5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo. Se presentó de nuevo esta mezcla para bromación. A esta mezcla se le añadió DMF (1,5 ml) seguido de NBS (29 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió 15 mg adicionales de NBS y se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas adicionales a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua (2x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (EtOAc al 30% en CH₂Cl₂) proporcionando 62 mg (64%) del producto deseado.

Etapa C: Preparación de 5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: Se preparó el compuesto del título en el rendimiento del 40% mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (etapa I) usando 5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (31 mg, 0,071 mmol) y O-ciclopropilmetil-hidroxilamina (20 mg, 0,23 mmol). EM APCI (-) m/z 487, 489, 491 (M-1, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,58 (q, 2H), 0,31 (q, 2H).

Ejemplo de referencia 3



4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de N-metilpropionohidrazida: A una disolución de metilhidrazina (27,6 ml, 508 mmol) y cantidad catalítica de DMAP en CH₂Cl₂ (130 ml) a 0°C se le añadió una disolución de cloruro de acetilo (15,0 ml, 169 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas.

Se retiraron los sólidos blancos mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante destilación a vacío proporcionando 8,25 g (48%) del producto deseado (63-66°C a 0,14 mm Hg).

5 Etapa B: Preparación de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato de dietilo: Se sometió a reflujo una disolución de N-metilpropionohidrazida (18,78 g, 183,9 mmol) y cetomalonato de dietilo (56,1 ml, 368 mmol) en tolueno (136 ml) con una trampa de Dean-Stark durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (hexanos al 100% a EtOAc del 5 al 10% en hexanos) proporcionando 23 g (49%) del producto deseado.

10 Etapa C: Preparación de 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de LiHMDS (0,78 ml, 0,78 mmol, disolución 1 M en THF) en THF (1 ml) a -78°C se le añadió una disolución de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato de dietilo (50 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml). Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -40°C y se agitó durante 1,5 horas a -40°C. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl acuoso al 10% y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (de hexanos al 100% a EtOAc al 20% en hexanos) proporcionando 25 mg (61%) del producto deseado.

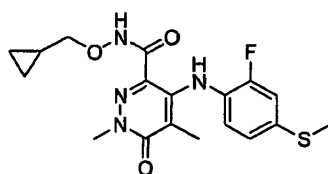
20 Etapa D: Preparación de 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo: Se calentó una mezcla de 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo (1,85 g, 8,72 mmol) y POCl₃ (9 ml) durante 16 horas a 85°C. Se eliminó POCl₃ a presión reducida. Entonces se enfrió bruscamente el material bruto con agua helada. Se neutralizó la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado (pH ~6 a 7) y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (de hexanos al 100% a EtOAc del 5 al 10 al 20% en hexanos) proporcionando 1,72 g (86%) del producto deseado.

25 Etapa E: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo: Se preparó el compuesto del título en el rendimiento del 81% mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (etapa H) usando 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 2,17 mmol) y 2-fluoro-4-metiltioanilina (375 mg, 2,38 mmol).

30 Etapa F: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: Se preparó el compuesto del título en el rendimiento del 78% (2 etapas) mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 1 (etapas I y J) usando 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,14 mmol) y O-(2-viniloxi-etilo)-hidroxilamina (44 mg, 0,43 mmol). EM APCI (-) m/z 381 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,87 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

35 Se prepararon los siguientes compuestos mediante el procedimiento tal como se describe en el ejemplo 1 (etapa I) usando 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo y la hidroxilamina apropiada.

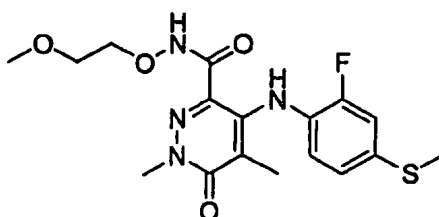
Ejemplo de referencia 4



N-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

40 EM APCI (-) m/z 391 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,09 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (d, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,31 (m, 2H).

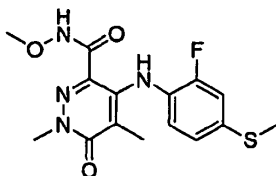
Ejemplo de referencia 5



4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-metoxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 395 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 6

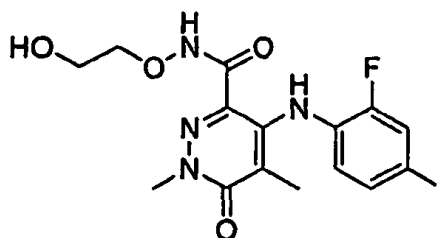


5

4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 351 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 7



10

4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una disolución de LiHMDS (331 ml, 331 mmol, disolución 1 M en THF) en THF (430 ml) a -78°C se le añadió una disolución de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato de dietilo (21,40 g, 82,86 mmol) preparado mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3 (etapa B) en THF (10 ml). Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -40°C a lo largo de 1 hora y se agitó durante 1,5 horas a -40°C. A la mezcla de reacción a -40°C se le añadió agua (500 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para eliminar el THF. Se extinguió la mezcla acuosa resultante con HCl acuoso 6 N a 0°C, y se acidificó hasta pH de 1 a 2. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se retiraron los precipitados mediante filtración y se trituraron con CH₂Cl₂ proporcionando 7,21 g (47%) del producto deseado. Se extrajo el filtrado con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material bruto que se trituró con CH₂Cl₂ proporcionando 3,56 g (23%) de producto deseado adicional. Se extrajo la fase acuosa de nuevo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material bruto que se trituró con CH₂Cl₂ proporcionando 1,32 g (9%) de producto deseado adicional. Se obtuvo un total de 12,09 g (79%) del producto deseado.

Etapa B: Preparación de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: Se calentó una mezcla de ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (876 mg, 4,76 mmol) y POCl₃ (4,5 ml) durante 24 horas a 85°C. Se eliminó POCl₃ a presión reducida. Se enfrió bruscamente el material bruto con hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras eliminar los sólidos mediante filtración, se extrajo el filtrado acuoso con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando. Se combinó el material recuperado con los sólidos aislados previamente y se trituró con éter produciendo 577 mg (60%) del producto deseado.

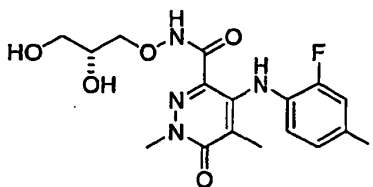
Etapa C: Preparación de ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una suspensión de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (200 mg, 0,99 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (478 mg, 1,97 mmol) en THF (6,5 ml) a -78°C se le añadió lentamente una disolución de LiHMDS (3,00 ml, 3,00 mmol, disolución 1 M en THF). Tras completar la adición, se calentó lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl acuoso 6 N (8 ml) a 0°C, se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 horas. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y éter, y se trituraron con éter proporcionando 158 mg (38%) del producto deseado.

Etapa D: Preparación de 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-

carboxílico (41 mg, 0,10 mmol) y HOBt (28 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió EDCI (40 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas. Se añadió O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (21 mg, 0,20 mmol) y TEA (0,030 ml, 0,22 mmol) al éster activado a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1,5 horas, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera, NaHCO₃ acuoso saturado (2x), y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida que se usó directamente sin purificación adicional. Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1 (etapa J) usando la 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida bruta (rendimiento del 40% sobre las dos etapas). EM APCI (-) m/z 461 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 1,78 (s, 3H).

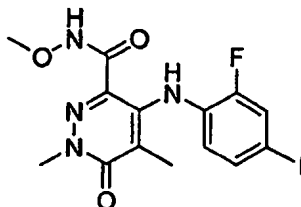
Se prepararon los siguientes compuestos mediante los procedimientos tal como se describió anteriormente en el ejemplo 7 (etapas C y D) usando las anilinas e hidroxilamina apropiadas. En algunos casos, puede requerirse una etapa de desprotección final. Estas desprotecciones pueden realizarse mediante métodos de bibliografía convencionales.

Ejemplo de referencia 8

(R)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

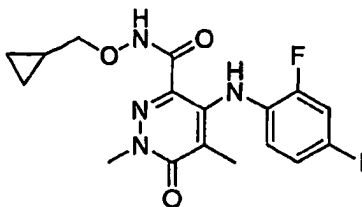
EM APCI (-) m/z 491 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 9

4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

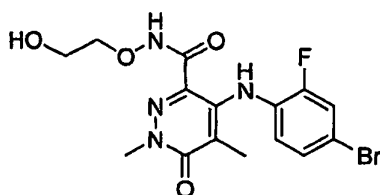
EM APCI (-) m/z 431 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 10

N-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 471 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (d, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,57 (q, 2H), 0,30 (q, 2H).

Ejemplo de referencia 11

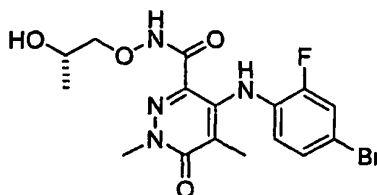


4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

- 5 Etapa A: Preparación de 2-(2-metilhidrazono)malonato de dietilo: A una disolución de cetomalonato de dietilo (95 g, 546 mmol) en EtOH (600 ml) (matraz de 3 bocas de 2 l equipado con termopar, línea de N₂, condensador y agitador mecánico) se le añadió MeNHNH₂ (32 ml, 600 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C (temperatura interna, calentada mediante una camisa de calentamiento) y se agitó durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando el material bruto junto con precipitados sólidos que se purificó mediante tapón de gel de sílice (hexanos:EtOAc 3:2) proporcionando 81 g (74%) del producto deseado.
- 10 Etapa B: Preparación de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato de dietilo: A una disolución de 2-(2-metilhidrazono)malonato (100 g, 494 mmol) en THF (1 l) a 0°C se le añadió LiHMDS (643 ml, 643 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo de 45 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a 0°C. Se añadió cloruro de propionilo (51,6 ml, 593 mmol) en una porción. Se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con NH₄Cl acuoso saturado (85 ml) y agua (85 ml). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió agua adicional (300 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 250 ml) seguido de salmuera (250 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando 112 g (88%) del producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15
- 20 Etapa C: Preparación de ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una disolución de LiHMDS (331 ml, 331 mmol, disolución 1 M en THF) en THF (430 ml) a -78°C se le añadió una disolución de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato (21,40 g, 82,86 mmol) en THF (10 ml). Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -40°C a lo largo de 1 hora y se agitó durante 1,5 horas a -40°C. A la mezcla de reacción se le añadió agua (500 ml) a -40°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3
- 25 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se extinguió con HCl acuoso 6 N a 0°C, y se acidificó hasta pH de 1 a 2. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se retiraron los precipitados mediante filtración y se trituraron con CH₂Cl₂ proporcionando 7,21 g (47%) del producto deseado. Se extrajo el filtrado con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material bruto que se trituró con CH₂Cl₂ proporcionando 3,56 g adicionales (23%) del producto deseado. Se extrajo la fase acuosa de nuevo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material bruto que se trituró con CH₂Cl₂ proporcionando 1,32 g adicionales (9%) del producto deseado. Se obtuvo un total de 12,09 g (79%) del producto deseado.
- 30
- 35 Etapa D: Preparación de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: Se calentó una mezcla de ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (35,4 g, 192 mmol), cantidad catalítica de DMF (3 gotas) y POCl₃ (178 ml, 1,92 mol) durante 2 días a 90°C, y entonces se eliminó el POCl₃ a presión reducida. Se enfrió bruscamente el material bruto con hielo, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se retiraron los precipitados formados fuera de la disolución mediante filtración y se lavaron con éter. Se trituraron los precipitados recogidos con éter proporcionando 11,7 g (30%) del producto deseado. Se extrajo el
- 40 filtrado con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el producto bruto que se trituró con éter y se secó a presión reducida proporcionando 9,56 g adicionales (24%) del producto deseado. Se obtuvo un total de 21,29 g (55%) del producto deseado.
- 45 Etapa E: Preparación de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una disolución de 4-bromo-2-fluoroanilina (22,6 g, 116 mmol) en THF (165 ml) a -78°C se le añadió lentamente una disolución de LiHMDS (174 ml, 174 mmol, disolución 1 M en THF). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a -78°C. A esta mezcla se le añadió ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (11,0 g, 54,4 mmol) como un sólido a -78°C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 21 horas. Se extinguió la reacción y se acidificó con HCl acuoso al 10% (250 ml) a 0°C. A esta mezcla se le
- 50 añadió agua (100 ml), EtOAc (350 ml) y salmuera (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa ácida con EtOAc (2 x 300 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material bruto que se trituró con éter (5x), se filtró, se lavó con éter y se secó a presión reducida proporcionando 14,51 g (75%) del producto deseado.

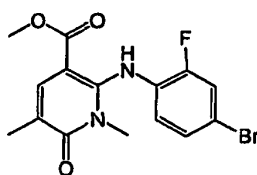
- 5 Etapa F: Preparación de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (14,51 g, 40,74 mmol) y HOBt (11,01 g, 81,48 mmol) en DMF (165 ml) se le añadió EDCI (15,62 g, 81,48 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas. Se añadieron O-(2-(viniloxi)etilo)hidroxilamina (8,36 ml, 81,48 mmol) y TEA (11,36 ml, 81,48 mmol) al éster activado a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1,5 horas, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera, NaHCO₃ acuoso saturado (2x) y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto bruto que se usó directamente sin purificación adicional.
- 10 Etapa G: Preparación de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi)etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: Se agitó una mezcla de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida (17,98 g, 40,75 mmol) y HCl acuoso 6 N (13,58 ml, 81,50 mmol) en EtOH/THF (50 ml/50 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (de CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 2,5% en CH₂Cl₂) proporcionando 9,41 g (56% para las dos etapas) del producto deseado. EM APCI (-) m/z 413, 415 (M-1, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 1,77 (s, 3H).
- 20 EM APCI (-) m/z 413, 415 (M-1, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 12

(S)-4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi)etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

- 25 EM APCI (-) m/z 427, 429 (M-1, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 13

2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

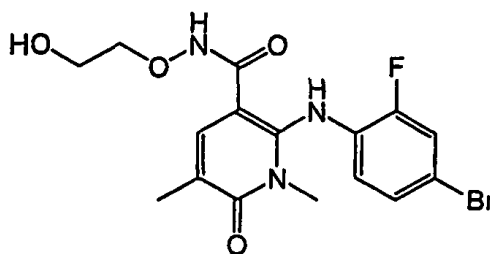
- 30 Etapa A. Preparación de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico: Se preparó ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico a partir de ácido dicloronicotínico (3,00 g, 15,6 mmol, Aldrich) según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 3.682.932 produciendo 1,31 g (48%) del producto deseado.
- 35 Etapa B. Preparación de éster metílico del ácido 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: A una disolución de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,644 g, 3,71 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro de litio (95%, 0,078 g, 9,28 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos bajo N₂. Entonces, se añadió yoduro de metilo (0,508 ml, 1,16 g, 8,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 2 M hasta que el pH era 6-7. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y NaCl saturado y se separaron las fases. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido de color amarillo crudo. El análisis mediante HPLC mostró dos productos en una razón 4:1 que se separaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, de 15:1 a 10:1) dando 0,466 g (62%) de producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanco. También se aisló el producto minoritario como un sólido cristalino de color amarillo pálido y se identificó como el regioisómero éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-nicotínico.
- 40

Etapa C. Preparación de 5-bromo-2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,496 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,177 g, 0,992 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente bajo N₂. Se extinguió la mezcla de reacción con bisulfito de sodio saturado y entonces se diluyó con EtOAc y H₂O y se separaron las fases. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

Etapa D. Preparación de 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una suspensión de 5-bromo-2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,400 g, 1,43 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (0,0587 g, 0,0713 mmol) en dioxano (8 ml) a 0°C bajo N₂ se le añadió dimetilzinc (0,713 ml, 1,43 mmol, disolución 2 M en tolueno). Se calentó inmediatamente la mezcla de reacción hasta 100°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con MeOH (0,800 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl saturado, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida proporcionando una goma de color amarillo oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio 0,164 g (53%) del producto deseado puro como un sólido cristalino de color amarillo.

Etapa E: Preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 4-bromo-2-fluorobencenammina (0,058 g, 0,31 mmol) en THF (2 ml) a -78°C bajo N₂ se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,56 ml, 0,56 mmol, disolución 1 M en hexanos) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C. Entonces se añadió gota a gota 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,060 g, 0,28 mmol) como una disolución en THF (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 25 minutos a -78°C. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de H₂O y se ajustó el pH con HCl 0,1 M y entonces se diluyó con EtOAc y NaCl saturado y se separaron las fases. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases de EtOAc combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 20:1) dio 0,086 g (84%) de producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanco. EM ESI (+) m/z 371, 373 (M⁺, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 14



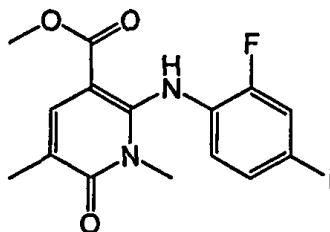
2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,060 g, 0,16 mmol) en THF (2 ml) se le añadió O-(2-viniloxi-etilo)-hidroxilamina (0,042 ml, 0,41 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (0,81 ml, 0,81 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 35 minutos se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de NaHCO₃ saturado y se repartió entre EtOAc y NaCl saturado. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/MeOH, 20:1) dio 0,067 g (94%) de producto deseado puro como un sólido cristalino blanquecino.

Etapa B: Preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,067 g, 0,150 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió HCl 2 M acuoso (0,380 ml, 0,760 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción con NaOH 1 M. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado. Se extrajeron de nuevo las fases acuosas combinadas con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida produciendo 0,060 g (94%) de producto deseado puro como un sólido cristalino blanquecino. EM ESI (+) m/z 414, 416 (M⁺, patrón de Br detectado); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos usando los métodos tal como se describieron en los ejemplos 13 y 14. En algunos casos, tales como el ejemplo 14, puede requerirse una etapa de desprotección final. Estas desprotecciones pueden realizarse mediante métodos de bibliografía convencionales.

Ejemplo 15



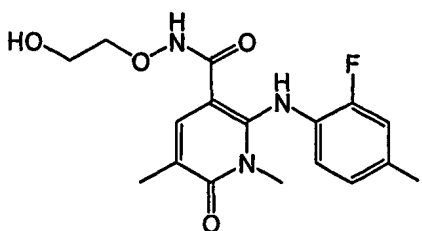
5

2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

Se convirtió 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento descrito en la etapa E del ejemplo 13 usando 2-fluoro-4-yodobencenammina produciendo el producto deseado como un sólido cristalino de color blanco. EM ESI (+) m/z 417 (M+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

10

Ejemplo 16

2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxy)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

15 Etapa A: Preparación de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxy)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,20 mmol) en THF (60 ml) se le añadió O-(2-viniloxi-etilo)-hidroxilamina (0,149 g, 1,44 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (4,81 ml, 4,81 mmol) (disolución 1 M en hexanos). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 10 minutos se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 1 M y se repartió entre EtOAc y NaCl saturado. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida produciendo un sólido de color amarillo crudo que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

20

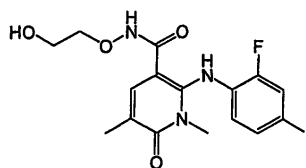
Etapa B: Preparación de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxy)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxy)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida bruta (0,585 g, 1,20 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió HCl 2 M acuoso (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a pH 7 con NaOH 1 M. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado. Se extrajeron las fases acuosas combinadas de nuevo con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (cloruro de metileno/MeOH, 15:1) dio 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxy)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,421 g; 76% a lo largo de las dos etapas) como un sólido de color amarillo pálido. EM ESI (+) m/z 462 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 4,04 (s a, 2H), 3,85 (s a, 1H), 3,74 (s a, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). EM ESI (+) m/z 462 (M+1) patrón detectado.

30

35

Ejemplo 16A

Preparación de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxy)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: A una disolución con agitación de 2-fluoro-4-yodoanilina (182 g, 0,77 mol) en THF (5,25 l) a -45°C bajo nitrógeno se le añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en hexanos (1260 g), a lo largo de 28 minutos a de -43 a $-41,6^{\circ}\text{C}$. Tras 1 hora, se añadió éster metílico del ácido 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (155 g, 0,72 mol) en THF (1,05 l) a lo largo de 43 minutos. Se mantuvo la mezcla durante 1 hora 55 minutos a -46°C , entonces se dejó calentar hasta -13°C y se extinguió con agua (186 ml, 10,3 mol) a lo largo de 5 minutos, manteniendo la temperatura entre -13°C y -11°C . Entonces se dejó calentar la mezcla hasta 0°C a lo largo de 30 minutos. Entonces se añadió HCl 2 M a lo largo de 1 hora hasta que se logró pH 7-8 (1855 ml añadido). Tras esperar durante la noche se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiental, y se añadió una disolución de cloruro de sodio (1 l, 15% p/v). Se descartó la (fase acuosa) inferior y se concentró la fase de THF mediante destilación a aproximadamente 1,4 l. Se añadió isohexano (4,65 l) a la mezcla a aproximadamente 52°C a lo largo de 1 hora 15 minutos, y entonces se enfrió la mezcla hasta 20°C a lo largo de 3 horas. Tras 1 hora a 20°C , se enfrió la mezcla hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. Entonces, se filtró la mezcla de reacción, y se lavó el sólido con isohexano enfriado (5°C) (2 x 1,25 l). Se secó el sólido en un horno de vacío a 45°C proporcionando éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (248 g, 0,60 mol, rendimiento del 83%). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 7,75 (d, 1H, J 1 Hz, ArH), 7,68 (dd, 1H, J 11, 2 Hz, ArH), 7,42 (d, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 6,62 (~t, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 3,69 (s, 3H, OCH_3), 3,22 (s, 3H, NCH_3), 2,03 (s, 3H, ArCH_3).

Etapa 2: Preparación de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (221 g, 0,53 mol) y O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (63 g, 0,61 mol) en THF (2,85 l), bajo nitrógeno, se le añadió una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en hexanos (1431 g), a lo largo de 55 minutos, manteniendo la temperatura entre $-14,7$ y $-12,4^{\circ}\text{C}$. Tras 2 horas a -15°C , se añadió agua (165 ml, 9,2 mol) a la mezcla, seguido de disolución de HCl 2 M (1,98 l), que se añadió a lo largo de 20 minutos. Entonces se dejó calentar la mezcla hasta 22°C y se separó la fase acuosa inferior (2,25 l) y se descartó. Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio (15% p/p, 1100 ml) y se redujo el volumen hasta aproximadamente 1,75 l mediante destilación de 2,25 l de disolvente a presión ambiente. Se añadió isohexano (3,35 l) a la mezcla a lo largo de 2,5 horas con la temperatura mantenida a aproximadamente 58°C . Tras 1 hora adicional a esta temperatura se enfrió la mezcla hasta 20°C , se mantuvo durante 1 hora y entonces se enfrió hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de isohexano (500 ml) y se mantuvo la mezcla durante 1 hora, entonces se añadió más isohexano (500 ml). Tras 45 minutos a 0°C se filtró la suspensión y se lavó el sólido con isohexano enfriado (1,1 l) entonces se secó en horno de vacío a 30°C proporcionando (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (190 g, 0,39 mol, rendimiento del 74%). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 7,63 (dd, 1H, J 11, 2 Hz, ArH), 7,52 (s, 1H, ArH), 7,38 (d, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 6,55-6,46 (m, 2H, ArH/OCH=CH_2), 4,18 (dd, 1H, J 14, 2 Hz, OCH=CH_2), 3,99 (dd, 1H, J 7, 2 Hz, OCH=CH_2), 3,90-3,88 (m, 2H, OCH_2), 3,81-3,79 (m, 2H, OCH_2), 3,25 (s, 3H, NCH_3), 2,02 (s, 3H, ArCH_3).

Etapa 3: Preparación de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución con agitación de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (170 g, 0,35 mol), bajo nitrógeno, en THF (850 ml) se le añadió HCl 2 M (318 ml), a lo largo de 15 minutos a $17-22^{\circ}\text{C}$. Tras 1 hora se completó la reacción (tal como se indica mediante HPLC) y se añadió una disolución de hidróxido de sodio 2 M (318 ml), a lo largo de 10 minutos, manteniendo la temperatura a aproximadamente 22°C . El pH de la mezcla era aproximadamente 8. Entonces se repartió la mezcla con MIBK (1,02 l) y se separó la fase acuosa inferior y se descartó. Entonces se redujo el volumen de la disolución orgánica mediante destilación, a presión ambiente y con una temperatura de camisa de $85-95^{\circ}\text{C}$. Tras la eliminación de 750 ml de disolvente la tasa de destilación ha ralentizado considerablemente y se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 22°C . Se añadió la forma 2 de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida cristalina (1 g, simiente, preparada tal como se describe en el ejemplo 16C) a la mezcla seguido de acetato de etilo (170 ml). Tras 5 minutos la mezcla empezó a cristalizar y se añadió isohexano (1,7 l) a $23-25^{\circ}\text{C}$ a lo largo de 50 minutos. Se mantuvo la suspensión a 25°C durante 80 minutos y entonces se filtró. Se lavó el sólido con isohexano (680 ml) entonces se secó en horno de vacío a 30°C proporcionando el material del título (147 g, 0,31 mol, rendimiento del 89%). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 7,63 (dd, 1H, J 11, 2 Hz, ArH), 7,55 (s, 1H, ArH), 7,38 (d, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 6,52 (~t, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 4,91-4,35 (sa, 1H, OH), 3,74 (~t, 2H, J 5 Hz, OCH_2), 3,51 (~t, 2H, J 5 Hz, OCH_2), 3,25 (s, 3H, NCH_3), 2,02 (s, 3H, ArCH_3). EM (ESI) (+) m/z 484 (27%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 462 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 385 (8%), 100 (26%).

Etapa 4: Preparación de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una suspensión con agitación del producto de la etapa 3 (123 g) en acetato de etilo

(2,0 l), a 50°C, se le añadió la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (4,9 g) (preparada tal como se describe en la etapa 5) y se lavó el material residual en el recipiente con acetato de etilo (0,45 l). Se mantuvo la mezcla a esta temperatura durante 64 horas. El análisis de una muestra indicó que el material era principalmente la forma 2. Tras 1 hora adicional se aumentó la temperatura de la mezcla hasta 60°C, y tras 6 horas a esta temperatura se añadió 3,25 g adicionales de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (preparada tal como se describe en el ejemplo 16D) y se lavó con acetato de etilo (100 ml). Se continuó la agitación a 60°C durante 16 horas adicionales, tiempo tras el cual que el análisis indicó que quedaba alguna forma 2. Entonces se redujo el volumen de la mezcla mediante destilación de disolvente (780 ml eliminado), temperatura de lote de 52°C y 400 mbares. Entonces se continuó la agitación a 60°C durante la noche y se analizó de nuevo la mezcla, pero el análisis indicó que aún quedaba algo de la forma 2. Tras 7 horas adicionales se colocó un deflector extra en el reactor y se continuó la agitación hasta el día siguiente. Entonces se añadió más acetato de etilo (0,5 l) para ayudar la eficiencia de agitación y se mantuvo la mezcla durante 2 horas adicionales a 60°C. Se encontró que una muestra tomada en este punto tiene la forma 1. En total el tiempo tomado para el recambio de la forma 2 a la forma 1 fue 143 horas. Se mantuvo el material durante la noche a 50°C, luego se enfrió hasta 12°C y se filtró. Se lavó la torta de filtro con acetato de etilo (400 ml) un 12°C, entonces se secó en horno de vacío a lo largo de un fin de semana (68 horas) a 35°C proporcionando la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (109 g).

Ejemplo 16B

Preparación de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla rápidamente agitada de (2-viniloxietoxi)-amida de ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (4,2 g, 8,52 mmol) (preparado según el ejemplo 16A, etapa 2) anteriormente en acetato de etilo (126,00 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (17,05 ml, 17,0493 g, 17,05 mmol). Tras 2 horas, quedaba menos del 1% del material de partida (mediante análisis mediante HPLC) y se dejaron las fases sedimentar. Se separó la fase acuosa inferior y se descartó y se lavó la fase orgánica con cloruro de sodio (42 ml, 15% p/vol, luego 2 x 25 ml, 9% p/vol). Entonces se redujo el volumen mediante destilación de disolvente (44 ml) a presión atmosférica (65°C temperatura de la cabeza). Entonces se enfrió la disolución hasta 70°C, y se añadió la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (40,3265 mg), preparada según el ejemplo 16A, etapa 4. Se agitó la mezcla durante 20 horas a 70°C. Se redujo la temperatura hasta 24°C a lo largo de 4 horas 15 minutos, y entonces se redujo hasta 1°C durante 1 hora. Entonces se filtró la suspensión, se lavó la torta con acetato de etilo frío (17 ml) y se secó el sólido en un horno de vacío a 45°C, proporcionando la forma 1 de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (3,15 g, 76%).

Ejemplo 16C

Preparación de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Se agitó una mezcla de (2-viniloxi-etoxi)-amida de ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (500 mg, 915 µmol) y cloruro de hidrógeno (1 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) durante la noche. Entonces se añadió hidróxido de sodio (1 M, 2,00 ml), y tras 10 minutos adicionales se añadieron metil isobutil cetona (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) a la mezcla. Se separaron las fases y se lavó la disolución orgánica con salmuera al 50% (4 ml), entonces se evaporó (se perdió aproximadamente la mitad del material mediante vertido). Se tomó el residuo en metil isobutil cetona (3 ml) y acetato de etilo (1 ml) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras enfriar hasta 50°C la mezcla estaba turbia y se añadió isohexano (5 ml). Esto hizo que el sólido cristalizase y se enfrió la mezcla hasta 20°C, seguido de una adición adicional de isohexano (5 ml). Entonces se filtró el sólido, se lavó con isohexano (1 ml) y se secó en un horno de vacío a 40°C, proporcionando el compuesto de título, 140 mg.

Ejemplo 16D

Preparación de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Se colocó el producto final del ejemplo 16 (25 mg) en un tubo de reacción Syn 10 (Radleys) junto con un agitador magnético, y se disolvió el material en metanol mediante la adición de una alícuota (1 ml) de metanol calentado previamente hasta 50°C con agitación. Se añadió 5 mg adicionales de metanol en el tubo de reacción para garantizar que se produzca una disolución supersaturada con enfriamiento. Cuando la mayor parte de los sólidos se ha disuelto, se filtró la disolución resultante a través de un filtro Pall 0,45 µm PTFE Acrodisc CR13 en un segundo tubo a 50°C en el Syn 10. Entonces se enfrió el tubo hasta 0°C a una velocidad de 3°C/min. y se mantuvo a 0°C hasta que se ha cristalizado el material. Se retiraron las muestras mediante filtración, se secaron mediante succión permaneciendo entonces en condiciones ambientales. Se retiraron cuidadosamente los sólidos del papel de filtro y se examinaron mediante XRPD.

Ejemplo 16EDifracción de rayos X de polvo (PXRD)

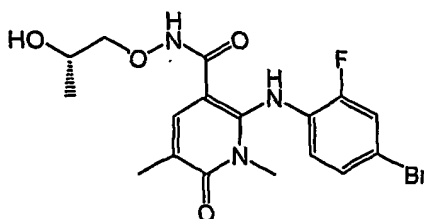
Se determinaron los patrones de difracción de rayos X de polvo de la forma 1 y la forma 2 de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida montando una muestra del material cristalino en cantidades de oblea de cristal de silicio individual (SSC) de Siemens y extendiendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjeto de microscopio. Se centrifugó la muestra en 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas de recuento) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco largo fino de cobre operado a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1,5406 Angstroms usando un difractor de rayos X de polvo Bruker D5000 (Bruker AXS, Banner Lane Coventry CV4 9GH). Se hizo pasar la fuente de rayos X colimados a través de un conjunto de rendija de divergencia variable automático a V20 y la radiación reflejada dirigida a través de una rendija antidispersión de 2 mm y una rendija detectora 0,2 mm. Se expuso la muestra durante 1 segundo por un incremento 2-theta de 0,02 grado (modo de exploración continua) a lo largo del intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en el modo theta-theta. Se equipó el instrumento con un contador de centelleo como detector. El control y la captura de datos fueron por medio de una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4,0 que funcionaba con el software Diffract+. Se recogieron los datos a lo largo del intervalo 2-theta 2 - 40°, en incrementos de 2-theta 0,02° con 4 s por incremento.

En experto en la técnica es conciente de que un patrón de difracción de rayos X de polvo que puede obtenerse tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tal como equipamiento, preparación de muestra o máquina usada). En particular, se conoce generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y preparación de muestra. Por ejemplo, el experto en la técnica se dará cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada por, por ejemplo, granos por debajo de 30 micrómetros en tamaño y razones de aspecto no unitarias, que pueden afectar el análisis de las muestras. El experto en la técnica también se dará cuenta de que la posición de reflexiones puede verse afectada por la altura precisa en la que la muestra se sienta en el difractor y la calibración cero del difractor. La planeidad superficial de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Para más información véase Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996. La forma cristalina de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida puede ser cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X de polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X de polvo mostrados en las figuras 10 a 13 y cualquier cristal que proporcione los mismos patrones de difracción de rayos X de polvo sustancialmente tal como se muestra en las figuras 10 a 13. Un experto en la técnica de difracción de rayos X de polvo puede juzgar la identidad sustancial de patrones de difracción de rayos X de polvo.

Ejemplo 16FCalorimetría diferencial de barrido

Se realizó el análisis de calorimetría diferencial de barrido (CDB) en las formas 1 y 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida usando un instrumento Mettler DSC820e. Se calentaron las muestras de normalmente menos de 5 mg de material contenido en una paila de aluminio de 40 µl ajustada con una tapa perforada a lo largo del intervalo de temperatura de 25°C a 325°C a una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se usó un gas de purga usando nitrógeno a una velocidad de flujo de 100 ml por minuto.

Los resultados indican que la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida muestra una endoterma brusca grande con una temperatura inicial de 169,7°C debido a la fusión (figura 15), mientras que la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene una endoterma brusca grande con una temperatura inicial de 154,3°C debido a la fusión (figura 14). Tras la fusión se observa un acontecimiento exotérmico grande debido a la degradación. Se entenderá que los valores de temperatura de pico y/o iniciales de la CDB pueden variar ligeramente desde una máquina hasta la otra, de un método al otro o desde una muestra hasta la otra, y entonces los valores citados no deben interpretarse como absolutos.

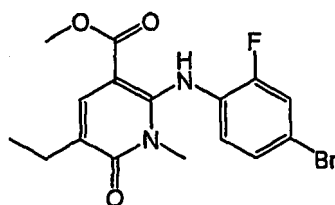
Ejemplo 17

50

(S)-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

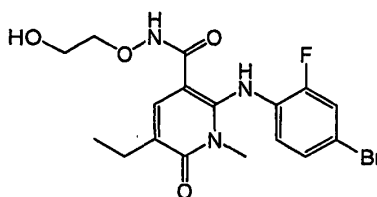
Etapa A: Se convirtió 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida siguiendo el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 14.

- 5 Etapa B: A una disolución de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,037 g, 0,0682 mmol) en THF (1,00 ml) se le añadió HCl 1 M (0,682 ml, 0,682 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x), NaCl saturado (1x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol, 30:1) dio
- 10 0,020 (69%) del producto deseado puro como un sólido de color amarillo. EM ESI (+) m/z 428, 430 (M+, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,10 (d, 3H).

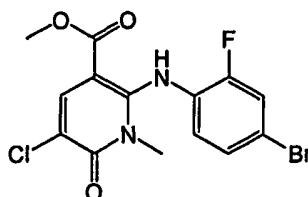
Ejemplo 1815 2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

Etapa A. Preparación de 2-cloro-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: Se convirtió 5-bromo-2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en 2-cloro-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo tal como se describe en la etapa D del ejemplo 13 usando dietilzinc (1 M en hexanos) produciendo el producto deseado como un sólido cristalino de color amarillo.

- 20 Etapa B. 2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: Se convirtió 2-cloro-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo tal como se describe en la etapa E del ejemplo 13. EM ESI (+) m/z 383, 385 (M+, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,59 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

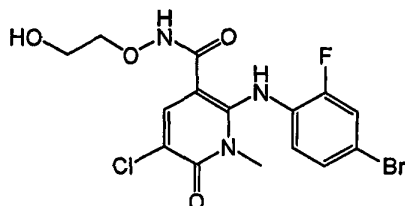
25 **Ejemplo 19**2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

- 30 Se acopló 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y se desprotegió tal como se describe en el ejemplo 14 produciendo el producto deseado como un sólido de color amarillo. EM APCI (+) m/z 428, 430 (M+, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,43 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

Ejemplo 2035 2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

5 A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en DMF se le añadió N-clorosuccinimida. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 25 minutos y entonces se enfrió bruscamente con bisulfito de sodio saturado. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se repartió entre EtOAc/dietil éter y NaCl saturado. Se separaron las fases y se extrajeron de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio el producto deseado como un sólido de color blanco. EM ESI (+) m/z 389, 391, 393 (M+, Cl, patrón de Br) detectado. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

Ejemplo 21

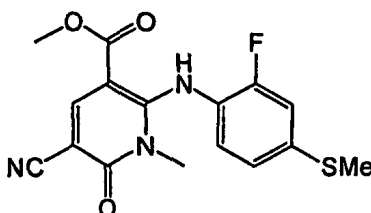


10

2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

15 Se acopló 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y se desprotegió tal como se describe en el ejemplo 14 produciendo el producto deseado como un sólido de color amarillo pálido. EM APCl (+) m/z 434, 436, 438 (M+, Cl, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,28 (s, 3H).

Ejemplo 22

5-Ciano-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

20 Etapa A: Preparación de 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de preparado de 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 2-fluoro-4-(metiltio)benzenamina en THF (5 ml) a -78°C bajo N₂ se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C. Entonces se añadió gota a gota 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo como una disolución en THF y se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de H₂O y se ajustó el pH a pH 7 con NH₄Cl saturado y entonces se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio el producto deseado.

30 Etapa B: Preparación de 5-bromo-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo se le añadió N-bromosuccinimida. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 25 minutos y entonces se extinguió con bisulfito de sodio saturado. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se repartió entre EtOAc/dietil éter y NaCl saturado. Se separaron las fases y se extrajeron de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio 5-bromo-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo.

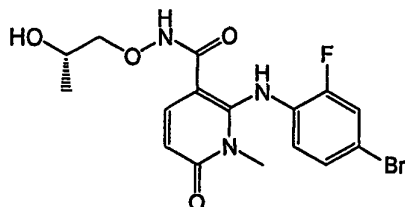
40 Etapa C: 5-Ciano-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: Se calentó una mezcla de 5-bromo-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,020 g, 0,050 mmol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,046 g, 0,050 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,055 g, 0,100 mmol) y Zn(CN)₂ (0,006 g, 0,055 mmol) a 120°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y H₂O y se separaron las fases. Se lavó la fase de EtOAc con NH₄Cl saturado y NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida hasta una goma de color amarillo oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 10:1) dio 0,005 g (29%) de producto

deseado puro como un sólido de color amarillo. EM APCI (-) m/z 346 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,84 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,95-7,06 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos mediante los procedimientos tal como se describió anteriormente en los ejemplos anteriores a menos que se indique de otra forma.

5

Ejemplo 23-A

(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: Se preparó ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico a partir de ácido dicloro-nicotínico (3,00 g, 15,6 mmol, Aldrich) según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 3.682.932 (1972) produciendo 1,31 g (48%) del producto deseado.

Etapa B: Preparación de 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0,644 g, 3,71 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro de litio (95%, 0,078 g, 9,28 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos bajo N_2 . Entonces se añadió yoduro de metilo (0,508 ml, 1,16 g, 8,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 2 M hasta que el pH era 6-7. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y NaCl saturado y se separaron las fases. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido de color amarillo crudo. Análisis mediante HPLC mostró dos productos en una razón 4:1 que se separaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, de 15:1 a 10:1) dando 0,466 g (62%) de producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanco. También se aisló el producto minoritario como un sólido cristalino de color amarillo pálido y se identificó como el regioisómero 2-cloro-6-metoxinicotinato de metilo.

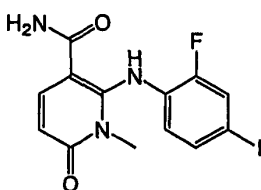
Etapa C: Preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 4-bromo-2-fluoroanilina (0,192 g, 1,01 mmol) en THF (5 ml) a -78°C bajo N_2 se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,50 ml, 1,50 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C . Entonces se añadió gota a gota 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,202 g, 1,00 mmol) como una disolución en THF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C . Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de H_2O y se ajustó el pH a pH 7 con NH_4Cl saturado y entonces se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio 0,232 g (65%) de producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanco.

Etapa D: Preparación de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,14 mmol) y (S)-O-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propil)hidroxilamina (0,072 g, 0,35 mmol) en THF (1,50 ml) a 0°C se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (0,70 ml, 0,70 mmol). Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se extinguió con NaHCO_3 saturado. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NaCl sat. Se separaron las fases y se extrajeron de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido de color marrón crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa E: Preparación de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,074 g, 0,14 mmol) en THF (1,50 ml) se le añadió HCl acuoso 1 M (1,4 ml, 1,4 mmol). Se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3x) y NaCl acuoso saturado. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida produciendo un sólido de color blanco crudo. La purificación del producto bruto mediante trituración con Et_2O y aislamiento del sólido resultante proporcionó (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,030 g; 52% a lo largo de las dos etapas) como un sólido de color blanco. EM ESI (+) m/z 414, 416 (M+) patrón de Br detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,11 (d, 3H).

50

Ejemplo 23-B

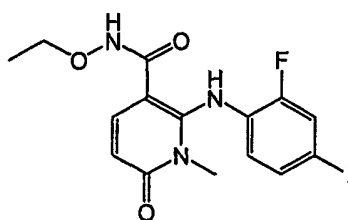


2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 388 (M+1) patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,8 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,59 (s a, 2H), 3:24 (s, 3H).

5

Ejemplo 23-C

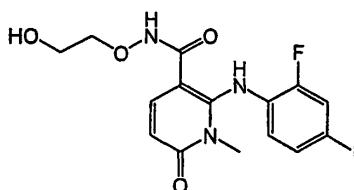


N-Etoxi-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 432 (M+1) patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,4 (s a, 1H), 9,83 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,70 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

10

Ejemplo 23-D

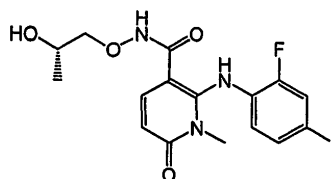


2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 448 (M+1) patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,36 (s, 3H).

15

Ejemplo 23-E

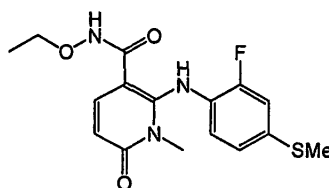


(S)-2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 462 (M+1) patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,11 (d, 3H).

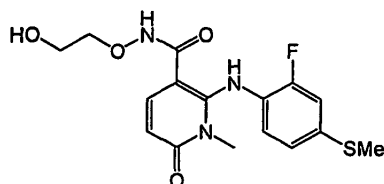
20

Ejemplo 23-F



N-Etoxi-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

EM APCI (+) m/z 352 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,85 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

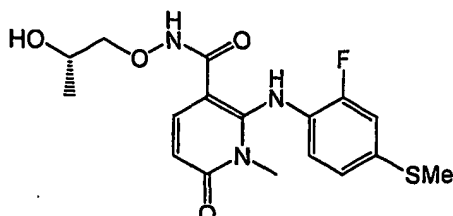
Ejemplo 23-G

5

2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

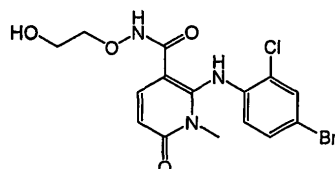
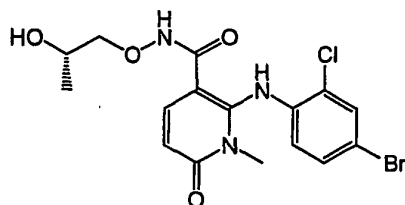
EM ESI (+) m/z 368 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

10

Ejemplo 23-H(S)-2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

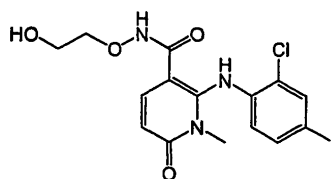
EM ESI (+) m/z 382 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,10 (d, 3H).

15

Ejemplo 23-H12-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida**Ejemplo 23-H2**

20

(S)-2-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida**Ejemplo 23-K**

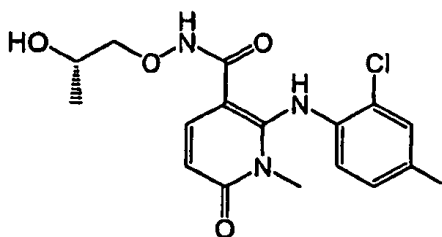


2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 464, 466 (M+, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (s a, 1H), 10,06 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,67 (t, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,13 (s, 3H).

5

Ejemplo 23-L

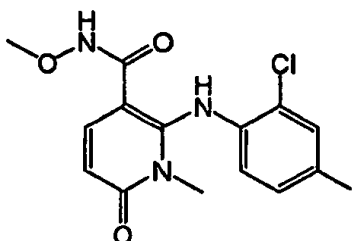


(S)-2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 478, 480 (M+, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,02 (d, 3H).

10

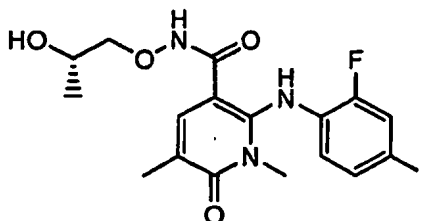
Ejemplo 23-M



2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

15

Ejemplo 23-N

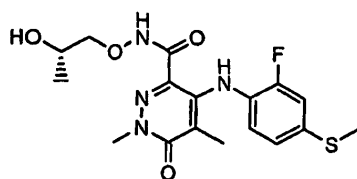


(S)-2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 476 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,44 (t, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,14 (d, 3H).

20

Ejemplo de referencia 23-O

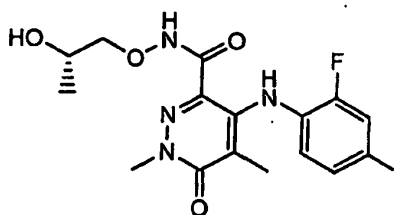


(S)-4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidropropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 395 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

5

Ejemplo de referencia 23-P

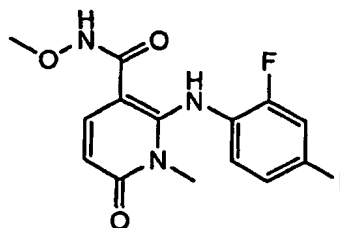


(S)-4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 475 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

10

Ejemplo 23-Q

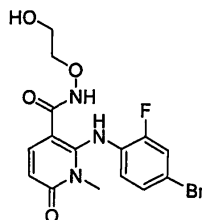


2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Se prepararon los siguientes compuestos mediante los procedimientos tal como se describió anteriormente en los ejemplos anteriores.

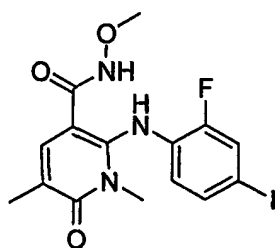
15

Ejemplo 24-A



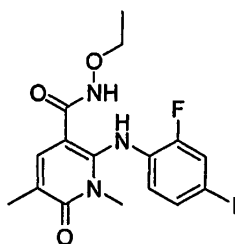
2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo 24-B



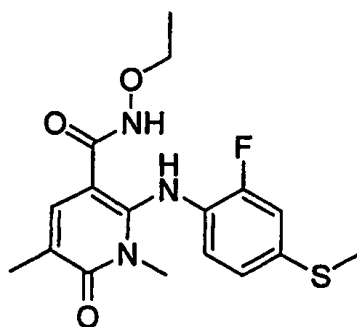
2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo 24-C



5 N-Etoxi-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

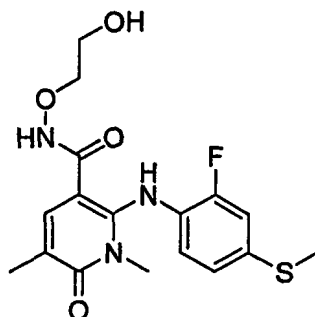
Ejemplo 24-D



N-Etoxi-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

10 EM APCI (+) m/z 366 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 3,76 (q, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

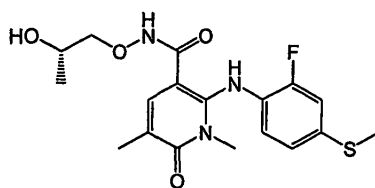
Ejemplo 24-E



2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

15 EM APCI (+) m/z 382 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

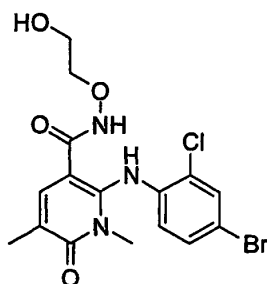
Ejemplo 24-F



(S)-2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

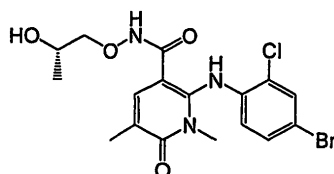
5 EM APCI (+) m/z 396 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,56 (d, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,02 (d, 3H).

Ejemplo 24-G



2-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

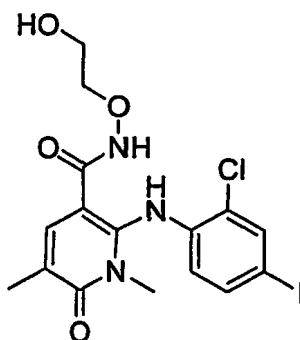
Ejemplo 24-H



10

(S)-2-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

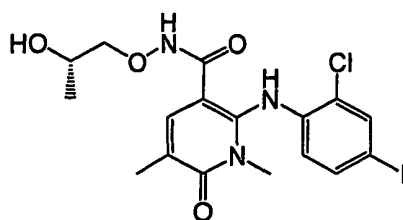
Ejemplo 24-I



2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

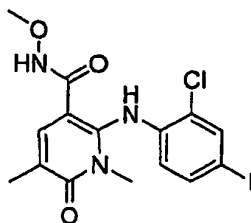
15 EM APCI (+) m/z 478, 480 (M+, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 24-J



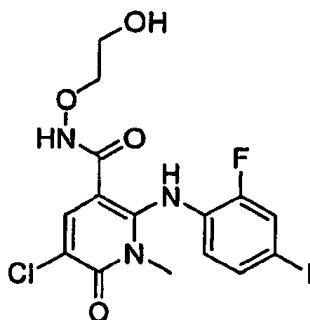
(S)-2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo 24-K



5 2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

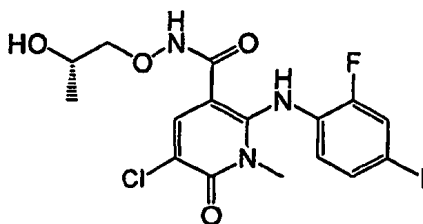
Ejemplo 24-L



5-Cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

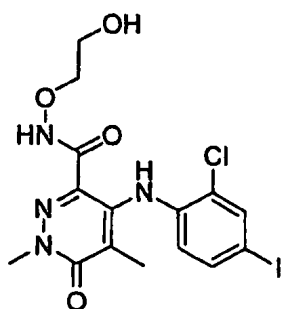
10 EM ESI (+) m/z 482, 484 (M+, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,72 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,28 (s, 3H).

Ejemplo 24-M



(S)-5-Cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo de referencia 24-N

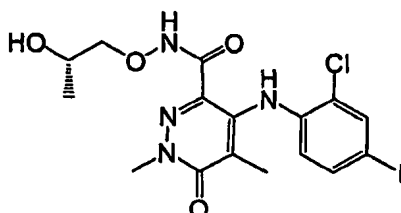


4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 477, 479 (M-1, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 1,74 (s, 3H).

5

Ejemplo de referencia 24-O

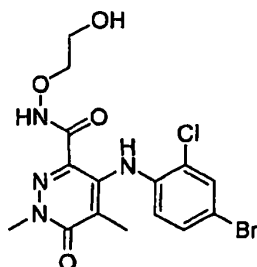


(S)-4-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 491, 493 (M-1, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

10

Ejemplo de referencia 24-P

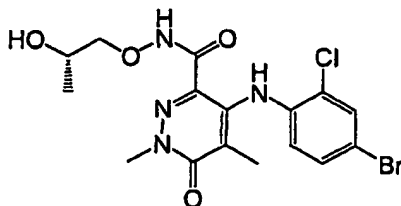


4-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 429, 431, 433 (M-1, Br, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 1,73 (s, 3H).

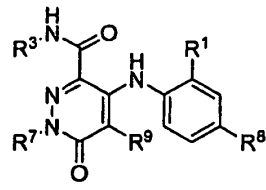
15

Ejemplo de referencia 24-Q



(S)-4-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

Los compuestos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmulas generales Ia, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf e IVg tal como se muestra en las siguientes tablas 1-8



Ia

Tabla 1

R ⁷	R ⁹	R ¹	R ⁸	R ³
Me	Me	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O

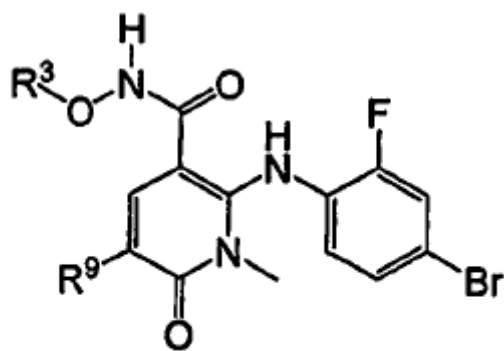
c-PrCH ₂ O				
Me	Me	F	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	Cl	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	Cl	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O
c-PrCH ₂ O				
Me	Me	Cl	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	F	I	H

					OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	F	SMe		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	Br		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	I		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	SMe		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	F	Br		H OH OMe OEt

					HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	F	I		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	F	SMe		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	Br		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	I		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	SMe		H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O

				(R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	F	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	F	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	F	F	SMe	H

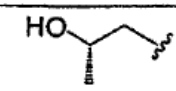
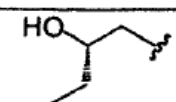
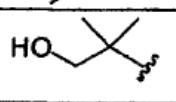
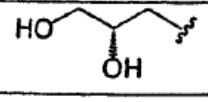
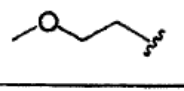
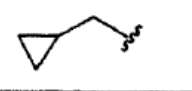
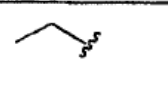
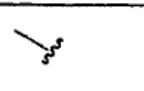
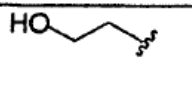
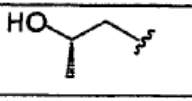
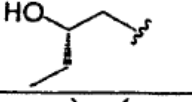

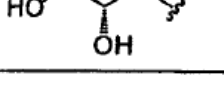
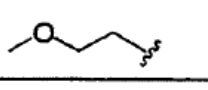
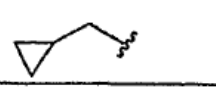
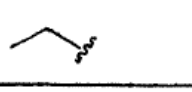
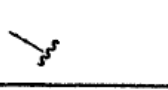
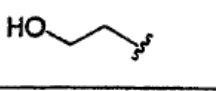
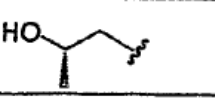
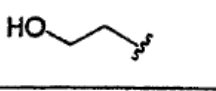
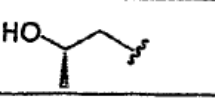
OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
--

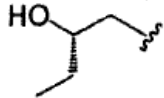
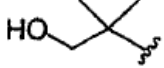
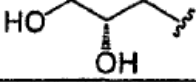
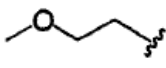
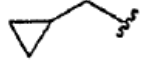




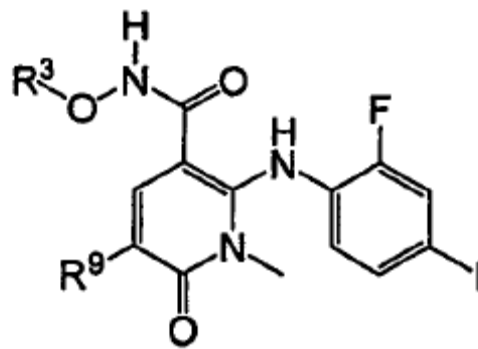
IVa

Tabla 2

R⁹	R³
Me	


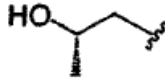
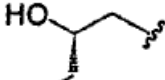

	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
Et	
	
Cl	
	

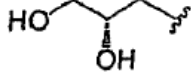

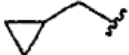



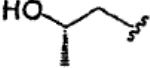
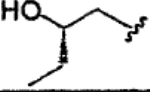
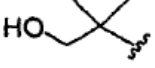
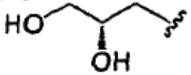

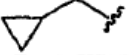


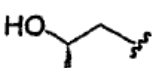
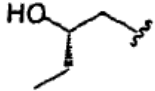
	
	
	
	
	
	
	


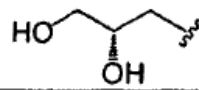
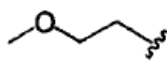
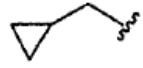




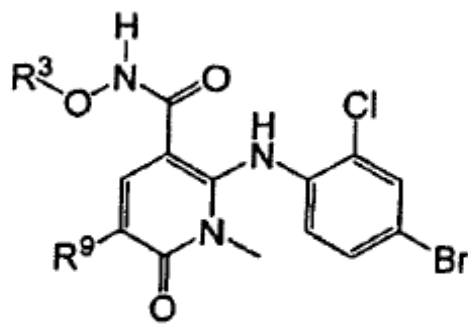
IVb

Tabla 3

R^9	R^3
Me	H
	 <chem>HOCCCO</chem>
	 <chem>OC[C@H](O)CO</chem>
	 <chem>OC[C@@H](O)CO</chem>
	 <chem>OC(C)(C)CO</chem>

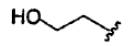
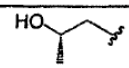
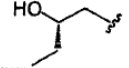
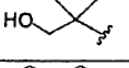
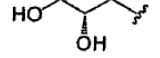
	
	
	
	
	
<p>Et</p>	<p>H</p>
	
	
	
	
	
	
	
	
<p>Cl</p>	<p>H</p>
	
	
	

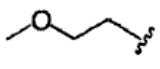
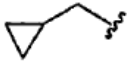



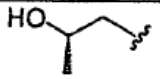
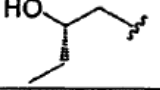

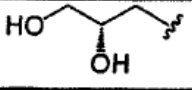
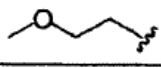
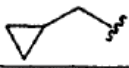


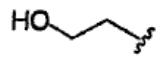
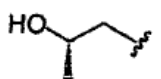
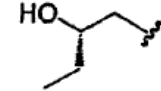
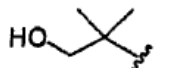
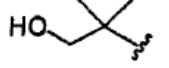
	
	
	
	
	
	

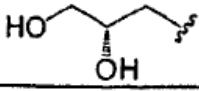
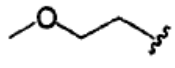
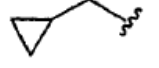
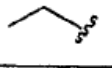



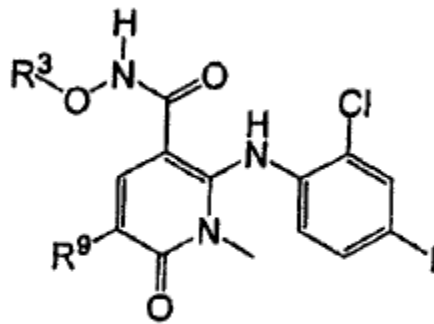
IVc

Tabla 4

R⁹	R³
Me	H
	
	
	
	
	

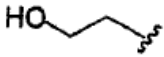
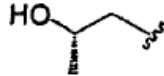
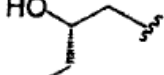
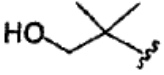
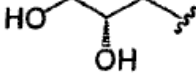

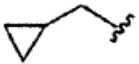
	
	
	
	
	H
Et	
	
	
	
	
	
	
	
	
Cl	
	
	
	
	





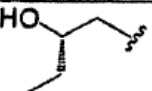

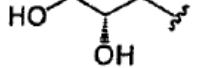





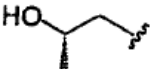
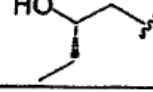
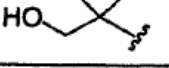
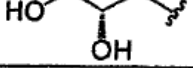

	
	
	
	
	






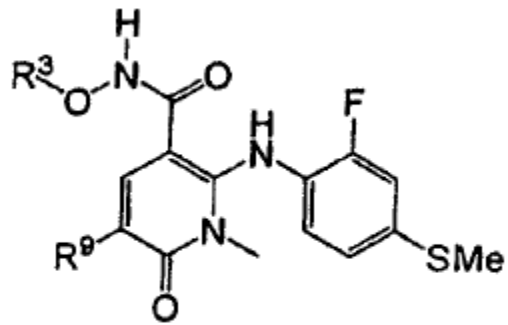
IVd

Tabla 5

R^9	R^3
Me	H
	
	
	
	
	
	
	


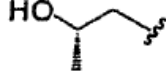
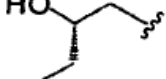

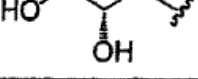
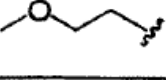
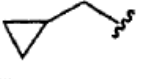
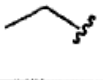
	
	
Et	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
Cl	H
	
	
	
	
	
	



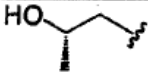
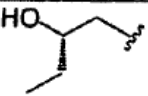
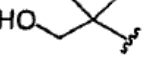
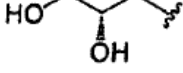





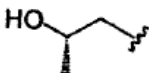
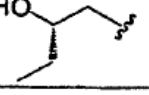
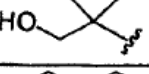
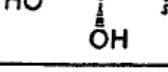


	
	
	





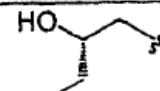








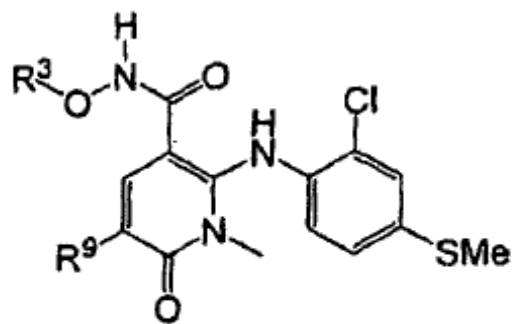
IVe

Tabla 6

R^2	R^3
Me	H
	
	
	
	
	
	
	
	

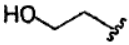





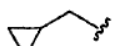



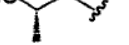

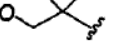
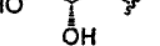
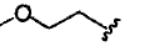
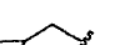

	
Et	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	CN
	
	
	
	
	
	
	


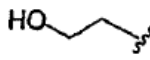
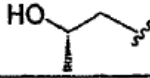
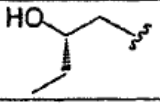
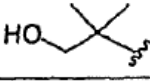
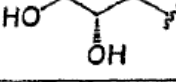

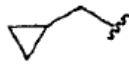



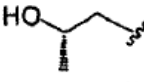
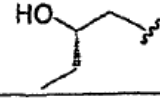
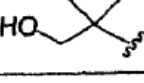
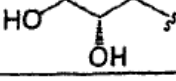


	
	
	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
Cl	





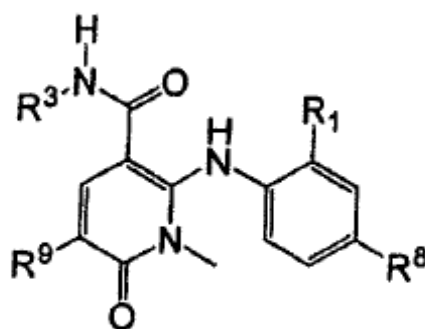
IVf

Tabla 7

R ⁹	R ³
Me	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
Et	H
	
	
	
	
	
	
	
	

	
CN	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
Cl	H
	
	
	
	
	
	
	



IVg

Tabla 8

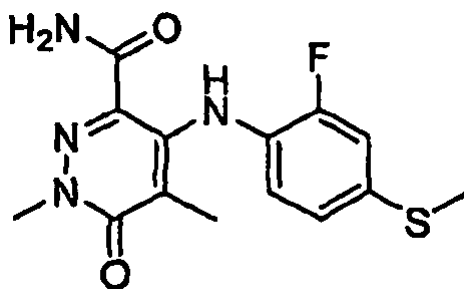
R ⁹	R ⁸	R ¹	R ³
Me	I	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
	Br	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
	SMe	F	H
			Me

		Cl	H
			Me
Et	I	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
	Br	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
	SMe	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
CN	SMe	F	H
			Me
		Cl	H
			Me
Cl	I	F	H

		Cl	Me	
			H	
		F	Me	
			H	
		Br	Cl	H
				Me
	SMe	F	H	
			Me	
		Cl	H	
			Me	

Ejemplos adicionales de la invención incluyen los siguiente, que pueden prepararse mediante los métodos descritos anteriormente, a menos que se indique de otra forma.

Ejemplo de referencia 25-A

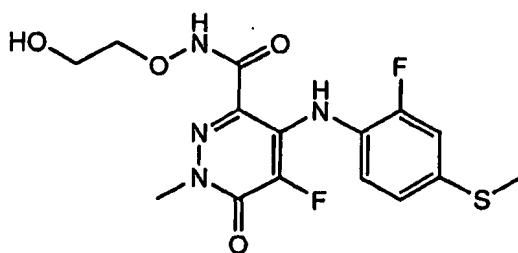


5

4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropirazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 321 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-B

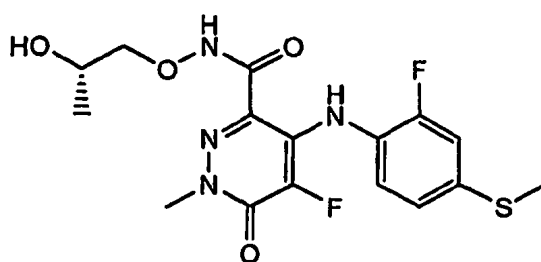


5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 385 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14 (td, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).

5

Ejemplo de referencia 25-C

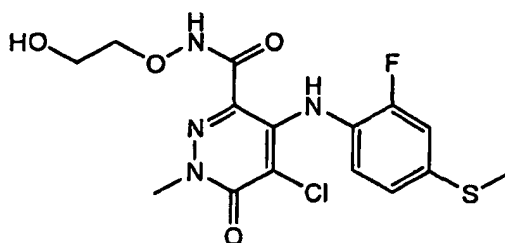


(S)-5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 399 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14 (td, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,18 (d, 3H).

10

Ejemplo de referencia 25-D

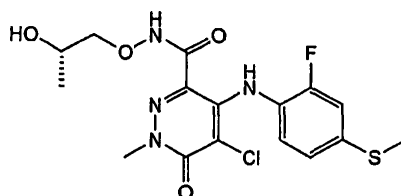


5-Cloro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 401, 403 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,06 (m, 3H), 3,94 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).

15

Ejemplo de referencia 25-E

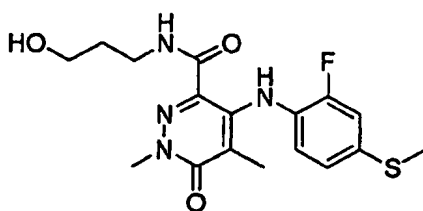


(S)-5-Cloro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 415, 417 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,06 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (dd, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

20

Ejemplo de referencia 25-F

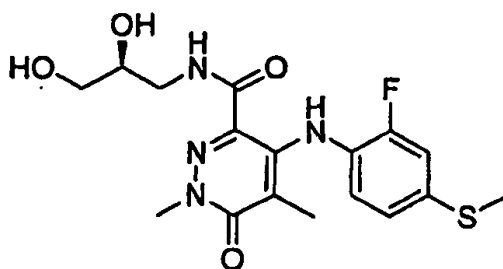


4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(3-hidroxiopropil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 379 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,71 (s, 3H).

5

Ejemplo de referencia 25-G

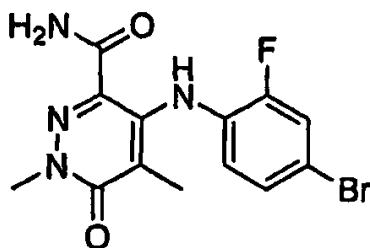


(S)-N-(2,3-Dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 395 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,51 (m, 3H), 3,37 (dd, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

10

Ejemplo de referencia 25-H

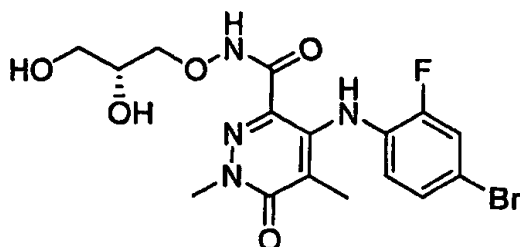


4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 353, 355 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

15

Ejemplo de referencia 25-I

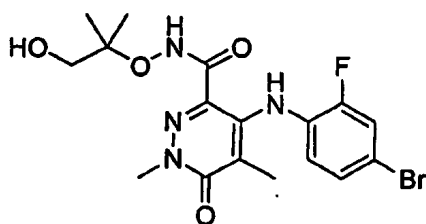


(R)-4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 443, 445 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (dd, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,79 (t, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

20

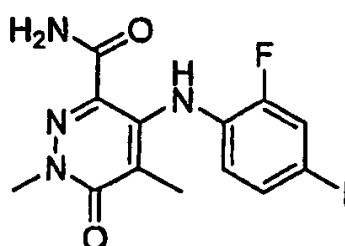
Ejemplo de referencia 25-J



4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

5 EM APCI (-) m/z 441, 443 (M-1, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

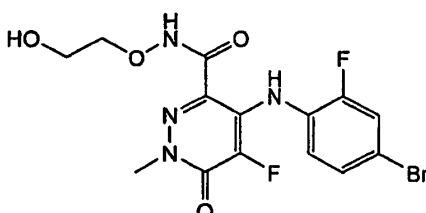
Ejemplo de referencia 25-K



4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

10 EM APCI (-) m/z 401 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

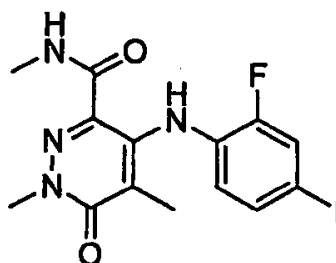
Ejemplo de referencia 25-L



4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 EM APCI (-) m/z 417, 419 (M-1, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (s a, 1H), 9,30 (s a, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,97 (td, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (t, 1H).

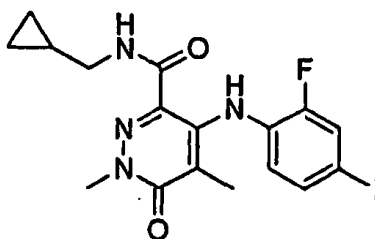
Ejemplo de referencia 25-M



4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N,1,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

20 EM APCI (-) m/z 415 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,61 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-N

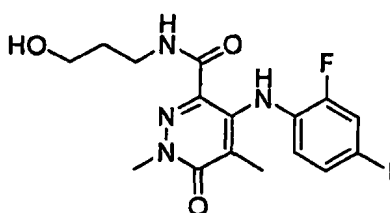


N-(Ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 455 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (d, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,51 (dd, 2H), 0,27 (dd, 2H).

5

Ejemplo de referencia 25-O

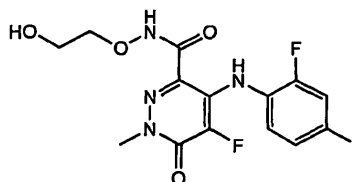


4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxiopropil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 459 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,74 (s, 3H).

10

Ejemplo de referencia 25-P

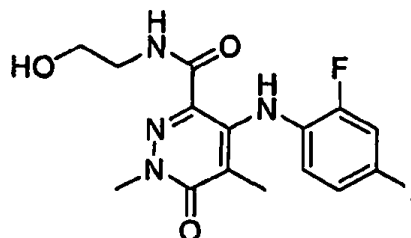


5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 465 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,95 (td, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (t, 2H).

15

Ejemplo de referencia 25-Q

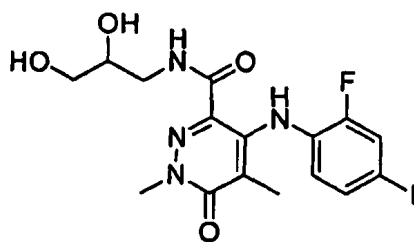


4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 445 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 1,74 (s, 3H).

20

Ejemplo de referencia 25-R

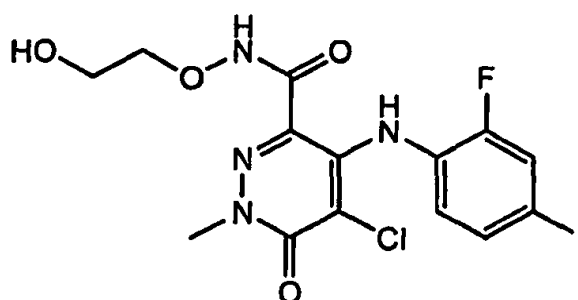


N-(2,3-Dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 475 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,36 (dd, 1H), 1,74 (s, 3H).

5

Ejemplo de referencia 25-S

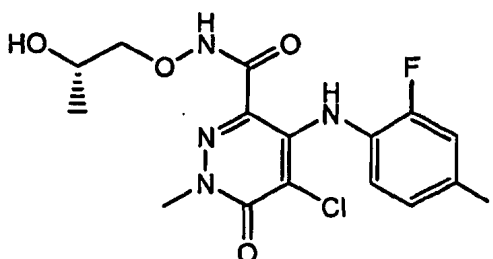


5-Cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 481, 483 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (t, 2H).

10

Ejemplo de referencia 25-T

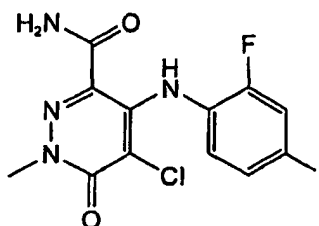


(S)-5-Cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 495, 496 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (dd, 1H), 1,17 (d, 3H).

15

Ejemplo de referencia 25-U

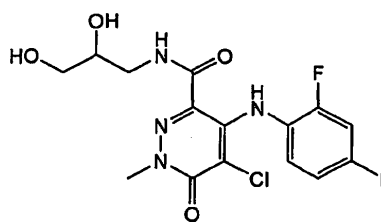


5-Cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 421, 423 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,56 (td, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 3,87 (s, 3H).

20

Ejemplo de referencia 25-V

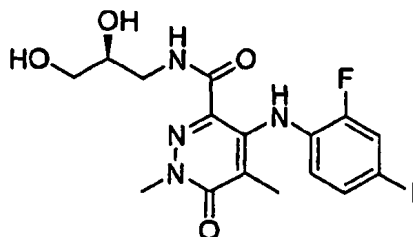


5-Cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 497, 499 (M+1, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H).

5

Ejemplo de referencia 25-W

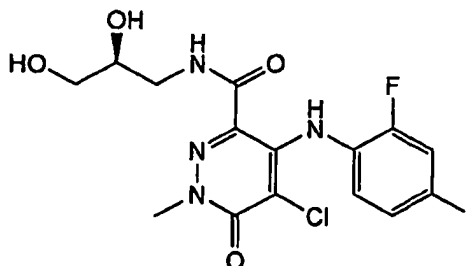


(S)-N-(2,3-Dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 475 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,36 (dd, 1H), 1,74 (s, 3H).

10

Ejemplo de referencia 25-X

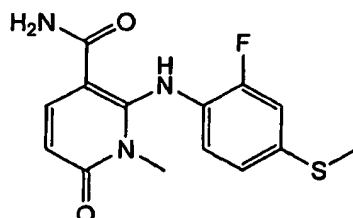


(S)-5-Cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 497, 499 (M+1, patrón de Cl) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,37 (dd, 1H).

15

Ejemplo 25-Y

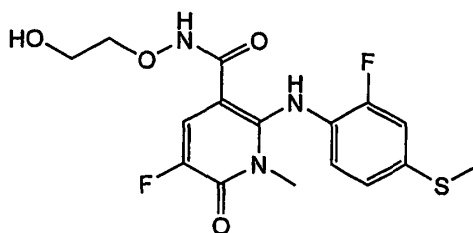


2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 308 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

20

Ejemplo 25-Z



5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Etapa A: Preparación de ácido 2-cloro-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: Se agitó una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (15,00 g, 71,43 mmol, síntesis Lancaster) y NaOH 2 N (178,6 ml, 357,2 mmol) a reflujo durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se acidificó con HCl 12 N (32,74 ml, 392,9 mmol). Se enfrió la mezcla durante 30 minutos en un baño de hielo, se filtró el sólido y se lavó con H₂O. Se suspendió el sólido aislado en EtOH caliente, se filtró y entonces se lavó con EtOH caliente. Se recogieron los sólidos y se secaron a vacío durante la noche produciendo el producto deseado (6,4 g, 47%) como un sólido de color beige.

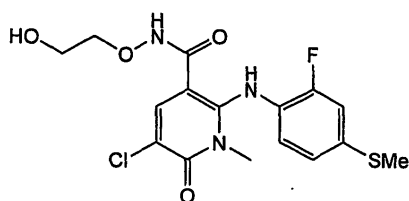
10 Etapa B: Preparación de 2-cloro-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de ácido 2-cloro-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (6,37 g, 33,26 mmol) en DMF (250 ml) a 0°C se le añadió LiH (95%, 0,661 g, 83,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos, y entonces se añadió yodometano (4,56 ml, 73,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se extinguió con HCl 2 M hasta que el pH de la mezcla de reacción era 6-7. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y NaCl saturado y se separaron las fases. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida produciendo un aceite de color amarillo crudo. El análisis mediante HPLC mostró dos productos en una razón de 5:1 que se separaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dando el producto deseado (5,40 g, 74%) como un sólido de color amarillo pálido. El producto minoritario también se aisló como un sólido cristalino de color amarillo pálido y se identificó como el regioisómero 2-cloro-5-fluoro-6-metoxinicotinato de metilo.

25 Etapa C: Preparación de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 2-fluoro-4-(metiltio)anilina (0,236 g, 1,50 mmol) en THF (10 ml) a -78°C bajo N₂ se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (3,42 ml, 3,42 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C después de que se completó la adición. Entonces se añadió gota a gota 2-cloro-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,300 g, 1,37 mmol) como una disolución en THF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78°C. Se extinguió la reacción mediante la adición de HCl 1 M hasta que el pH de la mezcla de reacción era 5, y entonces se diluyó con EtOAc y NaCl saturado. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio el producto deseado puro (0,359 g, 75%) como un sólido de color blanco.

35 Etapa D: Preparación de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una mezcla de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,294 mmol) y O-(2-(viniloxi)etil)hidroxilamina (0,045 ml, 0,441 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,18 ml, 1,18 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos, se extinguió con HCl 1 M, y entonces se repartió entre EtOAc y NaCl sat. Se separaron las fases y se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido de color amarillo crudo que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

40 Etapa E: Preparación de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,121 g, 0,294 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió HCl 2 M (0,75 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a pH 7 con NaOH 1 M. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado. Se extrajeron las fases acuosas combinadas de nuevo con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (cloruro de metileno/MeOH, 15:1) dio 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,079 g; 70% a lo largo de las dos etapas) como un sólido de color blanco. EM ESI (+) m/z 386 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,67 (t, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,51 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

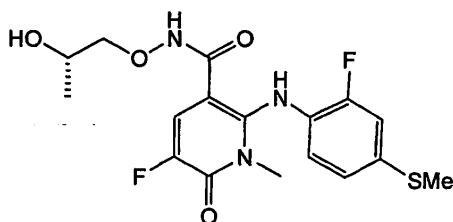
Ejemplo 25-AA



5-cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

5 EM ESI (+) m/z 402, 404 (M+, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,93 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

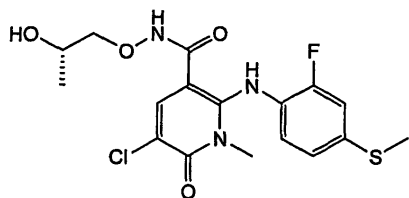
Ejemplo 25-BB



(S)-5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

10 EM APCI (+) m/z 400 (M+1) patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,54 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,01 (d, 3H).

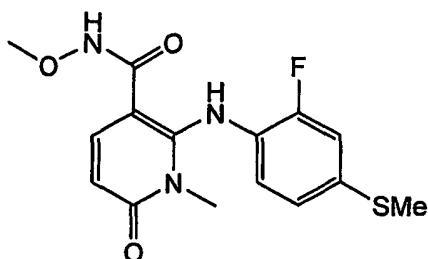
Ejemplo 25-CC



(S)-5-Cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

15 EM APCI (+) m/z 416, 418 (M+, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,02 (d, 3H).

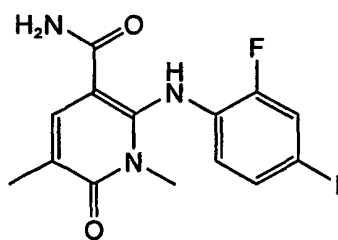
Ejemplo 25-DD



20 2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 338 (M+1) patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 25-FF

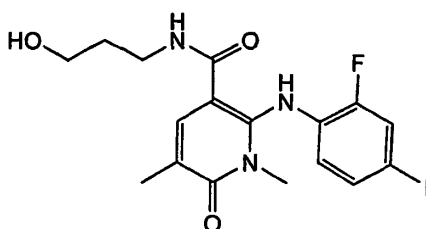


2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 402 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,54 (t, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

5

Ejemplo 25-HH

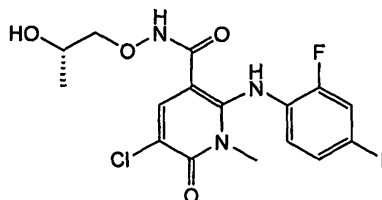


2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxiopropil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 460 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,50 (t, 1H), 4,41 (t, 1H), 3,17 (s, 5H), 2,01 (s, 3H), 1,55 (s, 2H).

10

Ejemplo 25-JJ

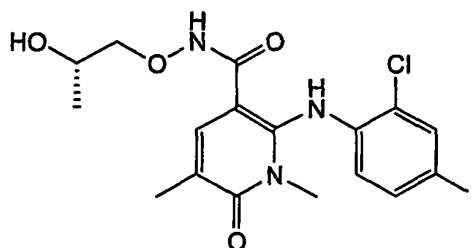


(S)-5-Cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 460 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 0,99 (d, 3H).

15

Ejemplo 25-KK

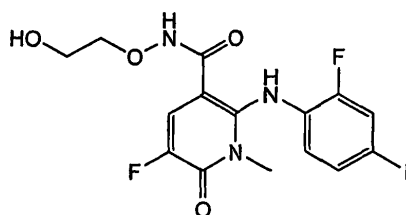


(S)-2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 492 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,10 (d, 3H).

20

Ejemplo 25-LL

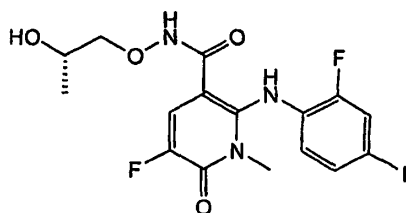


5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 466 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s a, 1H), 9,37 (s a, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,68 (t, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 3,30 (s, 3H).

5

Ejemplo 25-MM



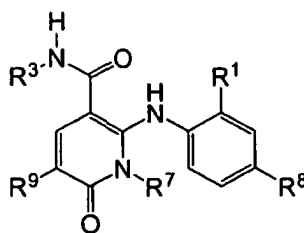
(S)-5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-N-(2-hidroxipropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 480 (M+1) patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,59 (t, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,29 (s, 3H), 0,99 (d, 3H).

- 10 Los términos y expresiones "comprende," "que comprende," "incluyen," "que incluye," e "incluye" cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de características indicadas, números enteros, componentes o etapas, pero no pretenden excluir la presencia o adición de una o más otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula IV:

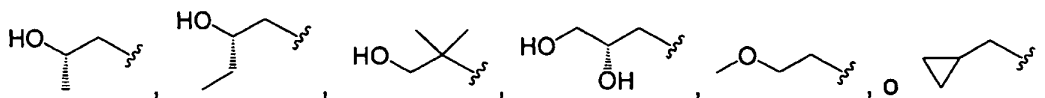


IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 R¹ es Cl o F;

R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-,



R⁷ es metilo o etilo, en el que dicho metilo y etilo están opcionalmente sustituidos con uno o más F;

10 R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es H, alquilo C₁-C₄, Cl o CN, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F o CN, siempre que cuando

a) R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H y R⁷ es o bien Me o bien Et, entonces R³ no puede ser HOCH₂CH₂O;

b) R¹ es F, R⁸ es I, R⁹ es H y R³ es MeO, entonces R⁷ no puede ser Me;

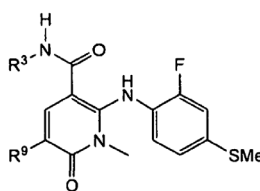
15 c) R¹ es F, R⁸ es Me, R⁹ es H y R³ es HOCH₂CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me;

y

d) R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H y R³ es ciclopropil-CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁹ es H, Me, Et, Cl o CN.

3. Compuesto que tiene la fórmula V:



V

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O; y

R⁹ es H, CH₃, F o Cl,

siempre que cuando R⁹ es Cl, entonces R³ no puede ser HOCH₂CH₂O.

25 4. Compuesto seleccionado de:

2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

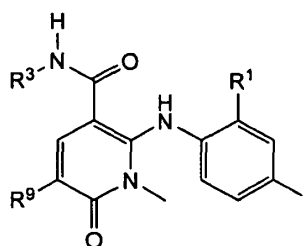
(S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

5 (S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y

(S)-5-cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

5. Compuesto que tiene la fórmula VI:



VI

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es Cl o F;

R³ es H, HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O; y

R⁹ es H, Me, F o Cl.

15 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es F, R³ es HOCH₂CH₂O-, y R⁹ es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 5, siendo dicho compuesto:

2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

20 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

25 5-cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; o

(S)-5-cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

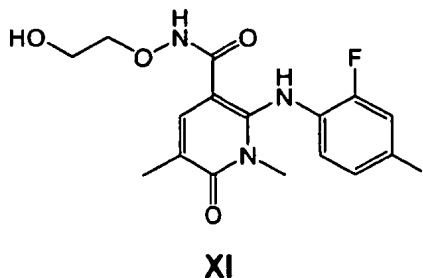
8. Compuesto según la reivindicación 5, seleccionándose el compuesto de:

30 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y

(S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

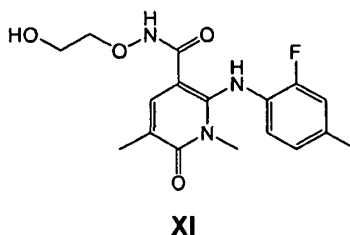
9. Compuesto según la reivindicación 5, siendo el compuesto 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

10. Forma cristalina de un compuesto de fórmula XI



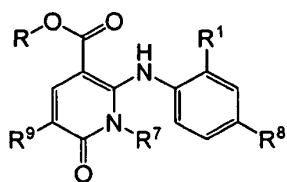
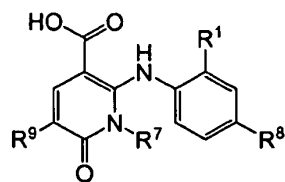
sustancialmente en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos de caracterización en aproximadamente 9,5 y 12,6 en la escala 2θ.

- 5
11. Forma cristalina de un compuesto de fórmula XI según la reivindicación 10, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos de caracterización en aproximadamente 9,5, 12,6, 14,7 y 19,6 en la escala 2θ.
- 10
12. Forma cristalina de un compuesto de fórmula XI según la reivindicación 10, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 10.
13. Forma cristalina de un compuesto de fórmula XI



sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos de caracterización en aproximadamente 9,2 y 13,0 en la escala 2θ.

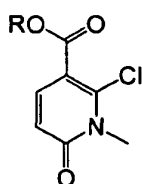
- 15
14. Forma cristalina de un compuesto de fórmula XI según la reivindicación 13, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos de caracterización en aproximadamente 9,2, 13,0, 18,3, 21,0 y 21,7 en la escala 2θ.
- 20
15. Forma cristalina de un compuesto de fórmula XI según la reivindicación 13, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 11.
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como medicamento.
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio.
- 25
18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio.
19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.
20. Método de preparación de un compuesto según la reivindicación 1, comprendiendo dicho método:
hacer reaccionar un compuesto de fórmula 108 ó 109

**108****109**

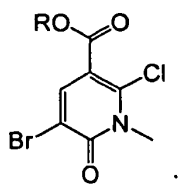
con R^3NH_2 en el que R^3 es según la reivindicación 10, o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento o bien (ii) una base de amida cuando R^3 es según la reivindicación 10 con la excepción de que R^3 no es H o Me.

5 21. Método de preparación de un compuesto según la reivindicación 5, comprendiendo dicho método:

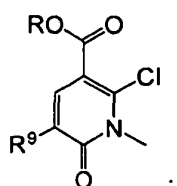
(a) bromar un compuesto que tiene la fórmula 105

**105**

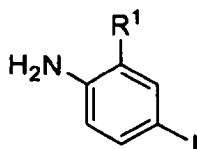
en la que R es alquilo, para proporcionar el compuesto 106

**106**

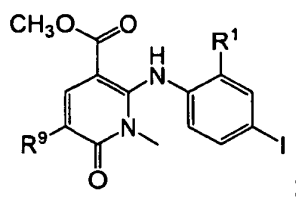
10 (b) hacer reaccionar el compuesto 106 con $Zn(Me)_2$ en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, y opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el compuesto 107

**107**

(c) hacer reaccionar el compuesto 107 con una anilina que tiene la fórmula

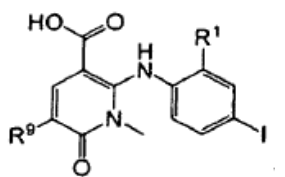


15 en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base de amida, para proporcionar el compuesto 108



108

(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 108 en condiciones básicas para proporcionar el compuesto 109

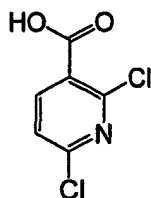


109

5 (e) hacer reaccionar o bien el compuesto 108 o bien el compuesto 109 con R^3NH_2 o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R^3 es según la reivindicación 5 o bien (ii) una base de amida cuando R^3 es según la reivindicación 5 con la excepción que R^3 no es H, para proporcionar dicho compuesto según la reivindicación 5.

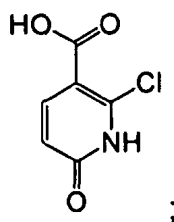
22. Método según la reivindicación 21, en el que el compuesto 105 se prepara mediante el método que comprende:

10 (a) hacer reaccionar el compuesto 103



103

con hidróxido de sodio acuoso para proporcionar el compuesto 104

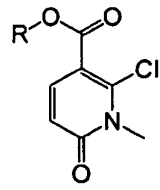


104

15 (b) hacer reaccionar el compuesto 104 con RX, en el que R es Me y X es un haluro, en presencia de una base para proporcionar el compuesto 105.

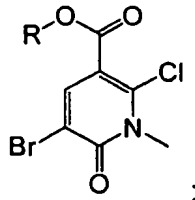
23. Método de preparación de un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^9 es Me, comprendiendo dicho método:

(a) bromar un compuesto que tiene la fórmula 105



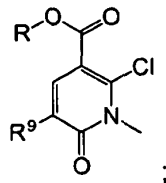
105

en la que R es alquilo, para proporcionar el compuesto 106



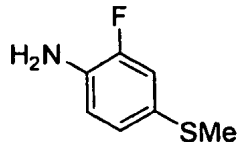
106

5 (b) hacer reaccionar el compuesto 106 con $Zn(Me)_2$ en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, y opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el compuesto 107

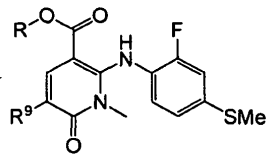


107

(c) hacer reaccionar el compuesto 107 con una anilina que tiene la fórmula



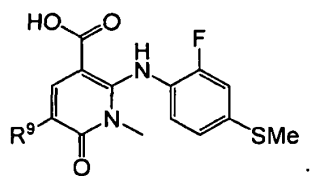
en presencia de una base de amida, para proporcionar el compuesto 108



108

10

(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 108 en condiciones básicas para proporcionar el compuesto 109



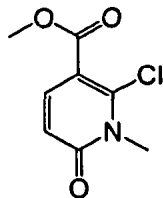
109

y

15 (e) hacer reaccionar o bien el compuesto 108 o bien el compuesto 109 con R^3NH_2 , en el que R^3 es según la reivindicación 3, en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto según la reivindicación 3.

24. Método de preparación de un compuesto según la reivindicación 3, en el que R⁹ es Cl, comprendiendo dicho método:

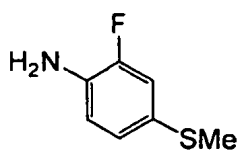
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 112



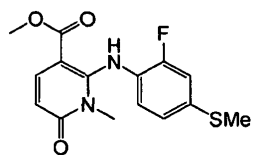
112

5

con una anilina que tiene la fórmula



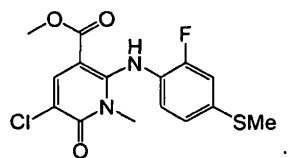
en presencia de una base de amida para proporcionar el compuesto 117



117

10

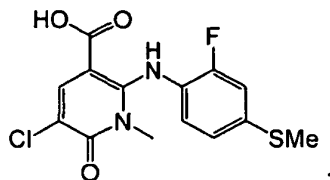
(b) clorar el compuesto 117 para proporcionar el compuesto 118



118

y

(c) hidrolizar opcionalmente el compuesto 118 para proporcionar el compuesto 118A



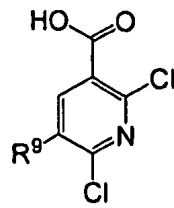
118A

15

(d) hacer reaccionar o bien el compuesto 118 o bien el 118A con (S)-MeCH(OH)CH₂ONH₂ o HOCH₂CH₂ONH₂ en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto según la reivindicación 3.

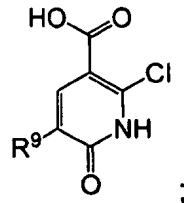
25. Método de preparación de un compuesto según la reivindicación 3, en el que R⁹ es H o F, comprendiendo dicho método:

(a) tratar un compuesto de fórmula 140



140

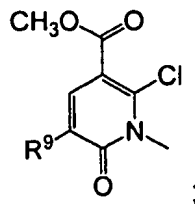
en la que R⁹ es H o F, con NaOH acuoso para proporcionar el compuesto 141



141

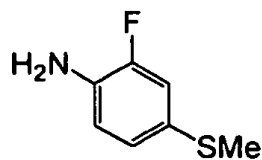
5

(b) hacer reaccionar el compuesto 141 con CH₃X, en el que X es un haluro, en presencia de una base para proporcionar el compuesto 142

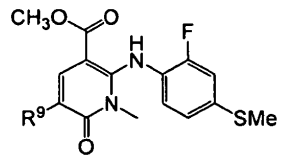


142

(c) hacer reaccionar el compuesto 142 con una anilina que tiene la fórmula



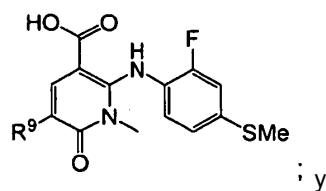
en presencia de una base de amida para proporcionar el compuesto 143



143

10

(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 143 para proporcionar el compuesto 144



- (e) hacer reaccionar o bien el compuesto 143 o bien el 144 con R^3NH_2 , en el que R^3 es según la reivindicación 3, en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto según la reivindicación 3.
- 5 26. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 20-25, en el que dicho agente de acoplamiento es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio.
27. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida según la reivindicación 13, que comprende:
- 10 a) poner en contacto (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico con una mezcla ácida durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 b) dejar que el material de la etapa a) cristalice en un disolvente orgánico que contiene una simiente de forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y
- c) aislar la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.
28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que la mezcla ácida de la etapa a) es un sistema de disolventes de acetato de etilo-ácido acuoso.
- 20 29. Procedimiento según la reivindicación 27 ó 28, en el que el disolvente orgánico de la etapa b) es acetato de etilo.
30. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida según la reivindicación 13, que comprende:
- 25 a) agitar la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida con una cantidad pequeña de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida en un disolvente orgánico; y
- b) aislar la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.
- 30 31. Método según la reivindicación 30, en el que el disolvente orgánico es acetato de etilo.
32. Método según la reivindicación 30 ó 31, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de desde aproximadamente 50 hasta 60°C.
33. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula X1 sustancialmente en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida según la
- 35 reivindicación 10, que comprende
- a) poner en contacto (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico con una mezcla ácida durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- b) dejar que el material de la etapa a) cristalice en un disolvente orgánico; y
- 40 c) aislar la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.
34. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que en la etapa b) el disolvente orgánico contiene una simiente de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.
- 45 35. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que el disolvente orgánico en la etapa b) es acetato de etilo.

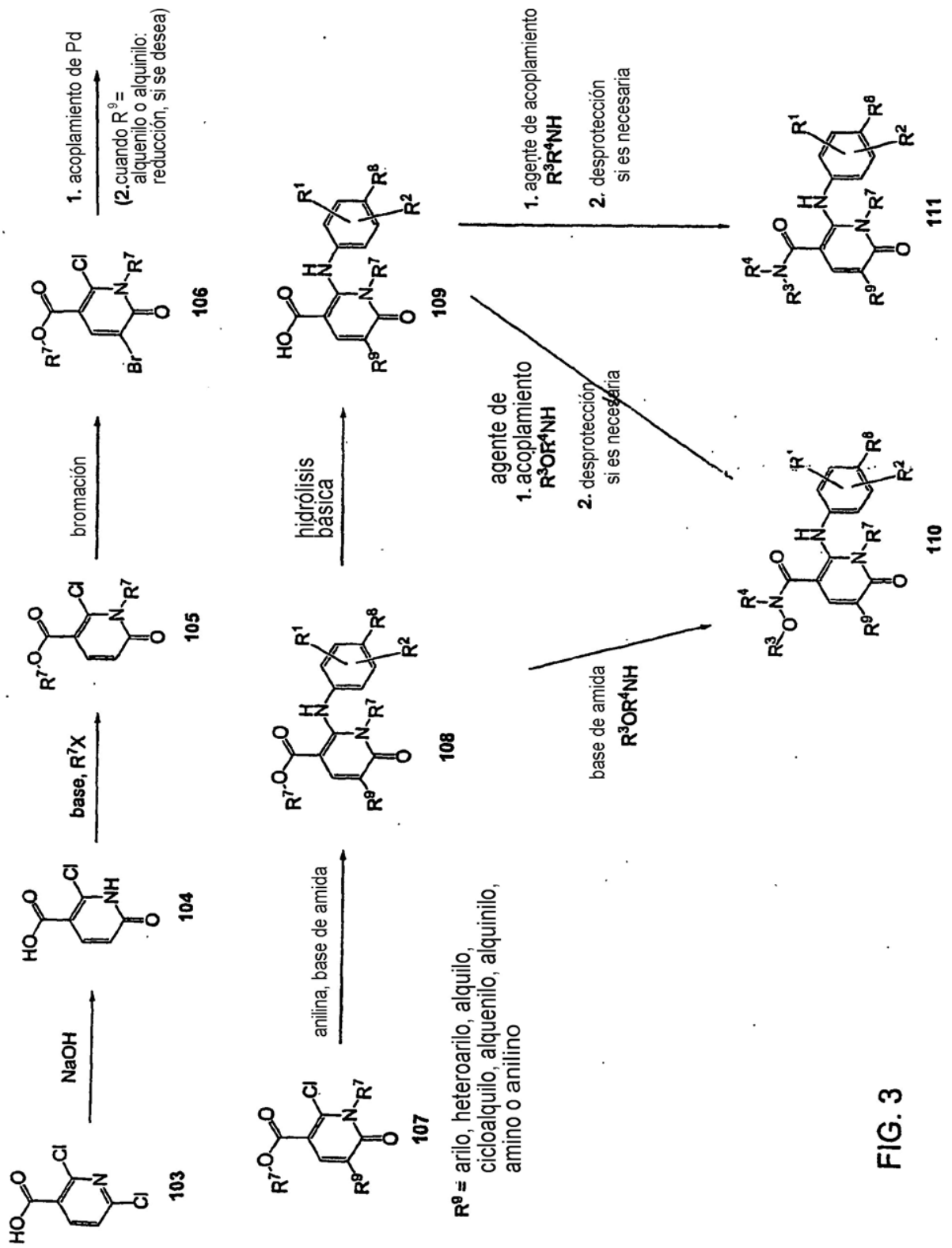


FIG. 3

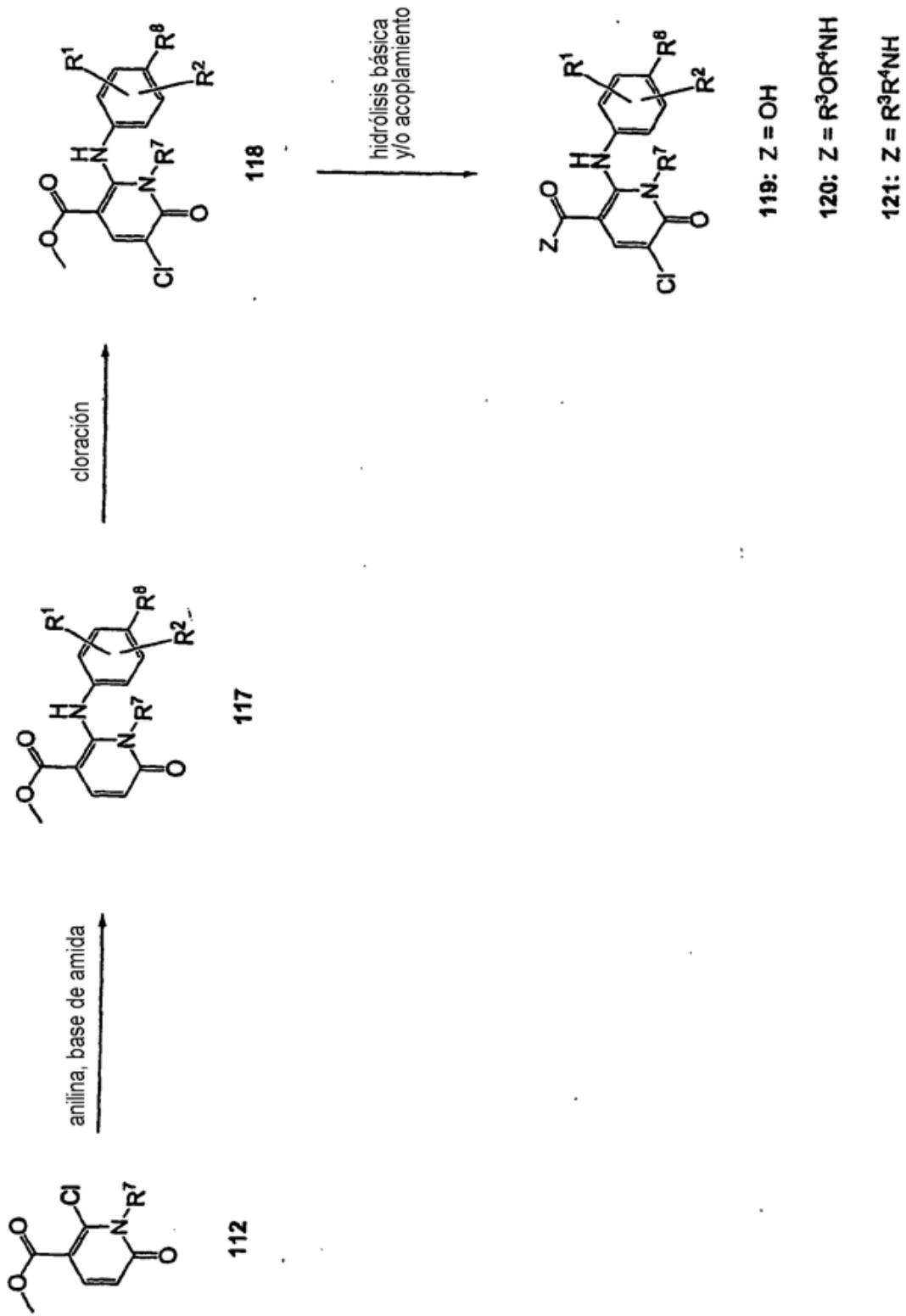
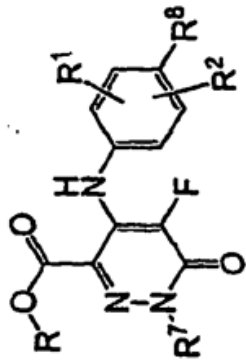
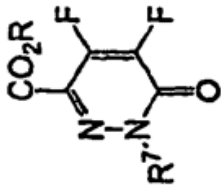
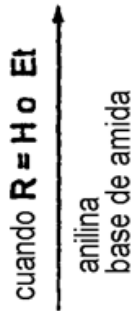


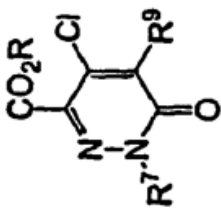
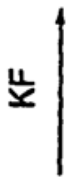
FIG. 5



124: R = Et
125: R = H



123



122

($R^9 = F$)

FIG. 6

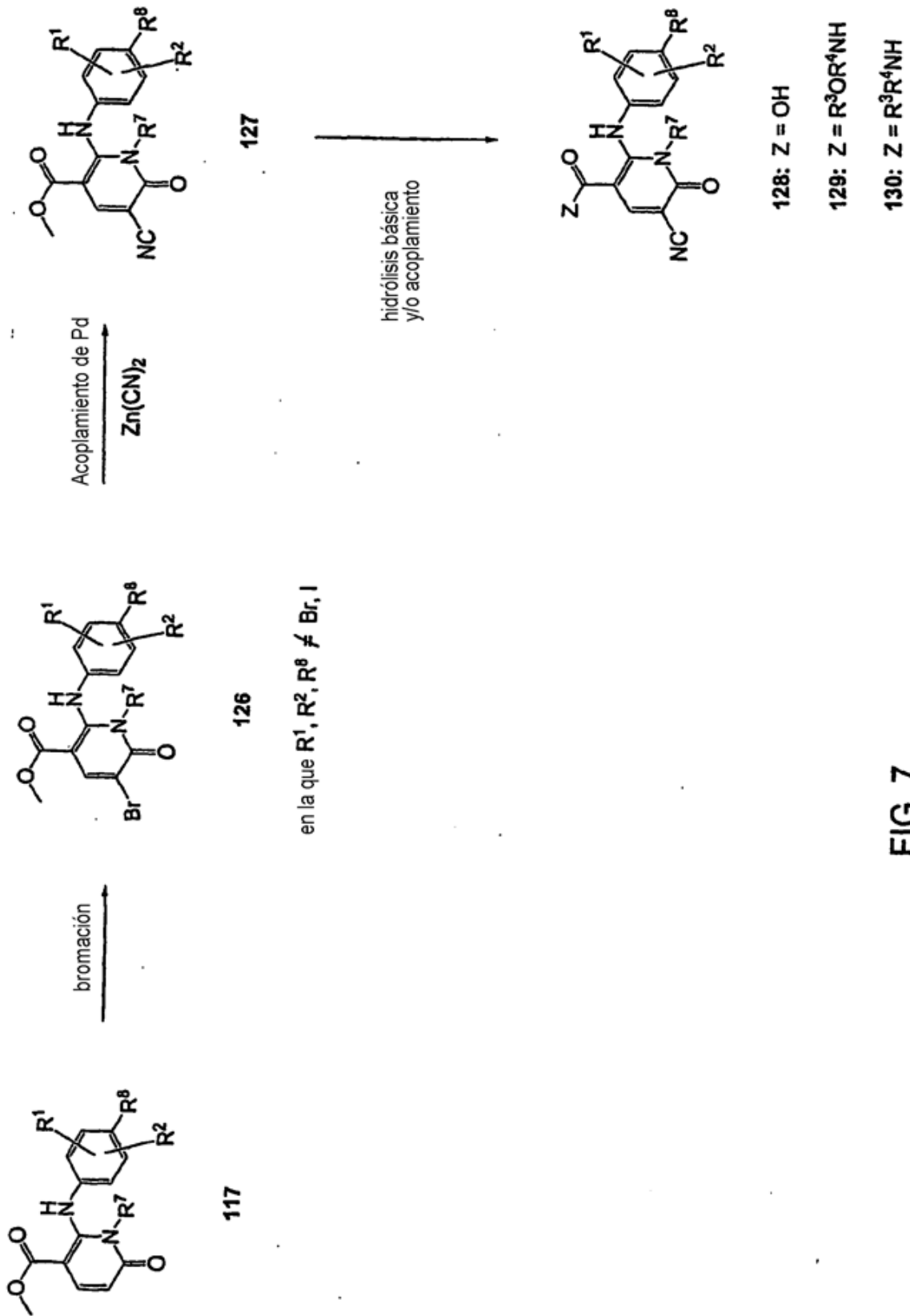


FIG. 7

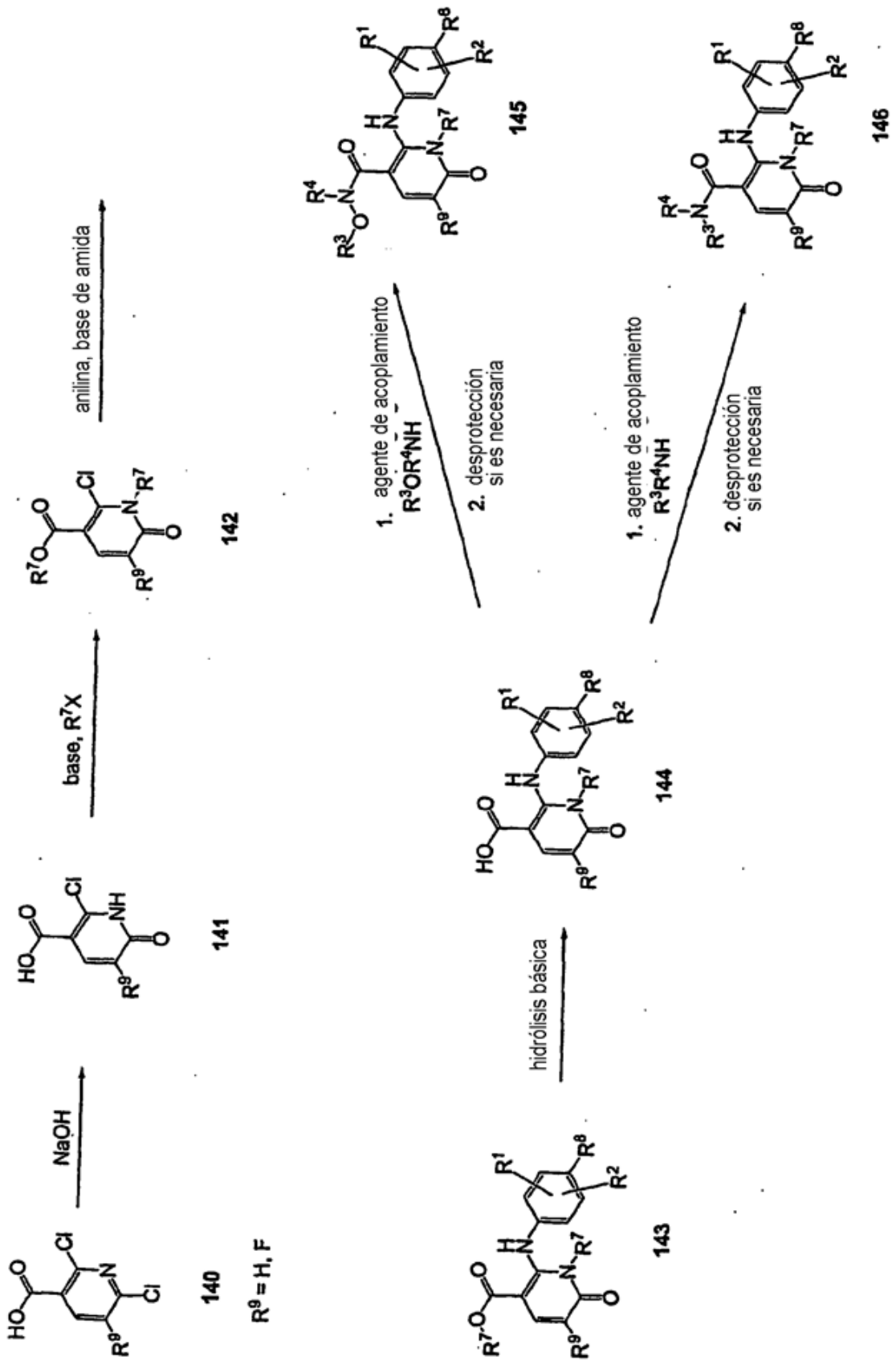


FIG. 8

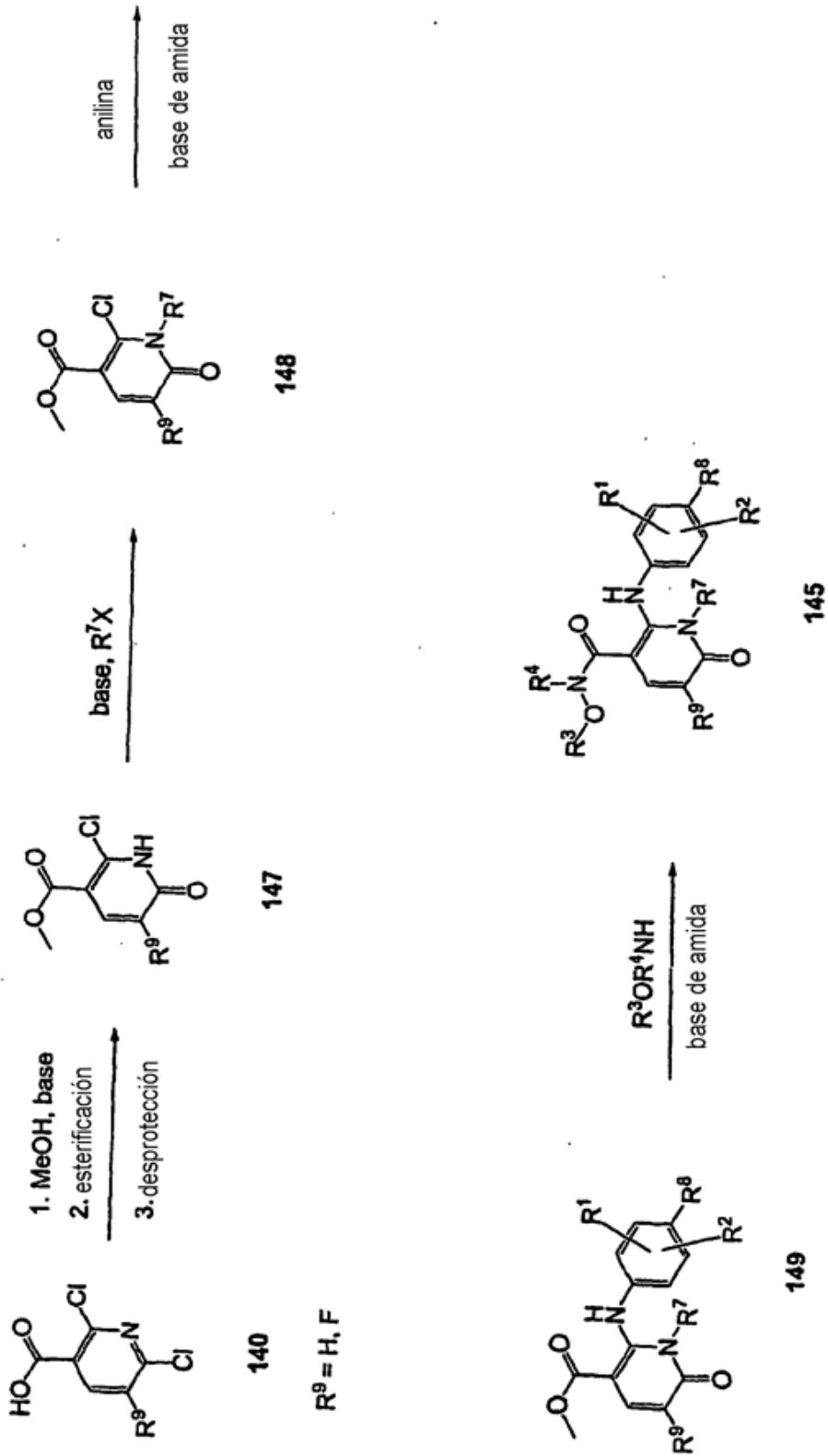


FIG. 9

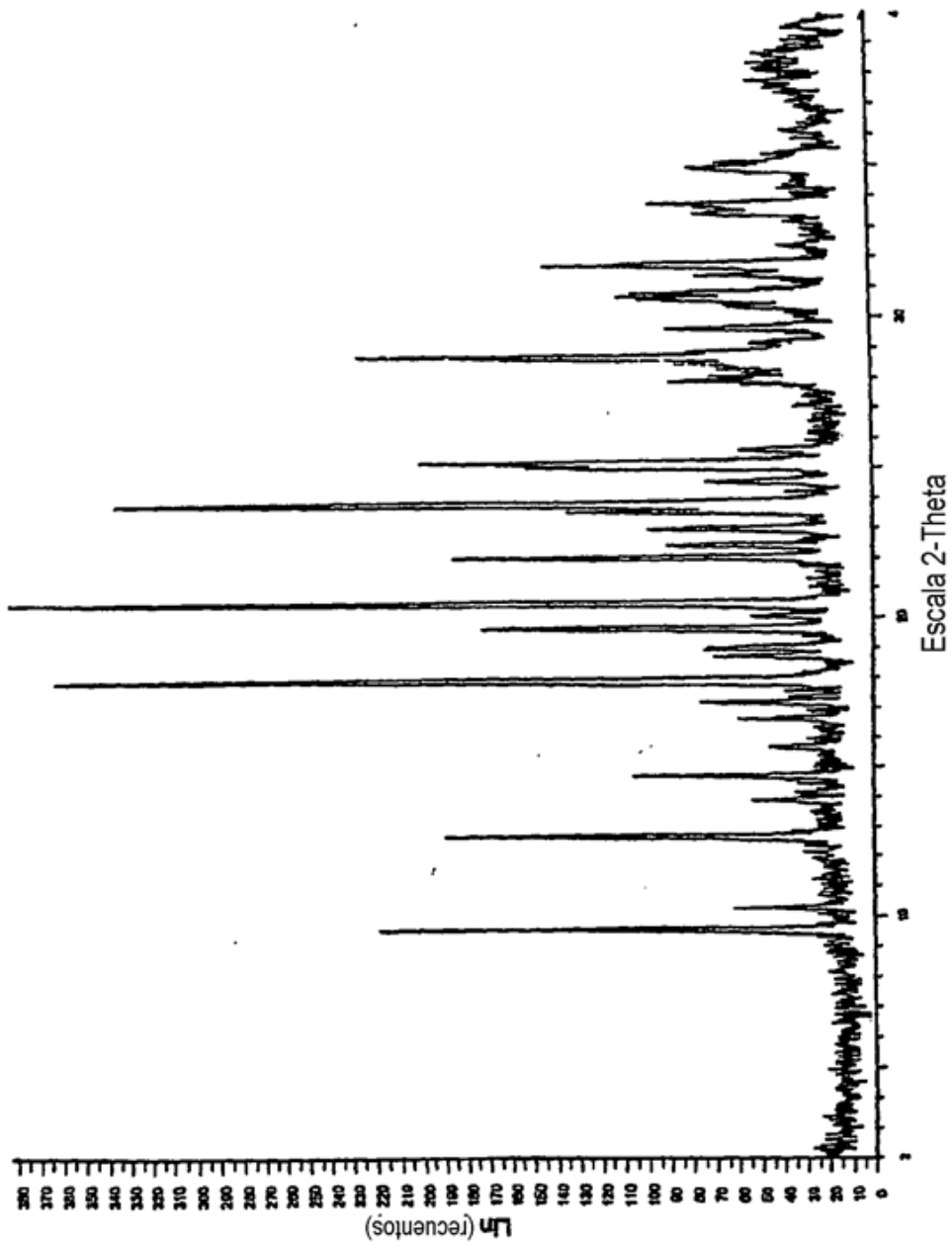


FIG. 10

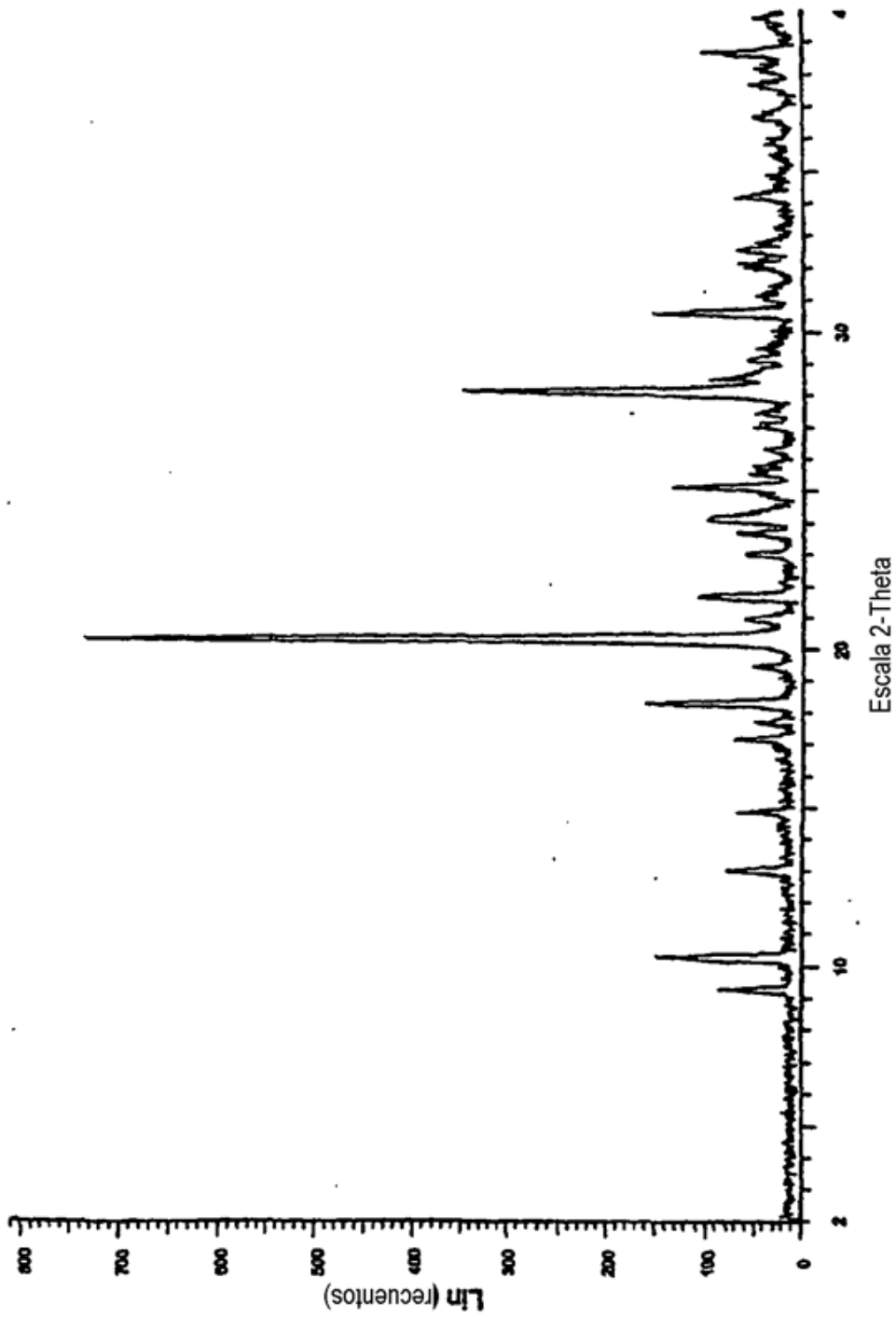


FIG. 11

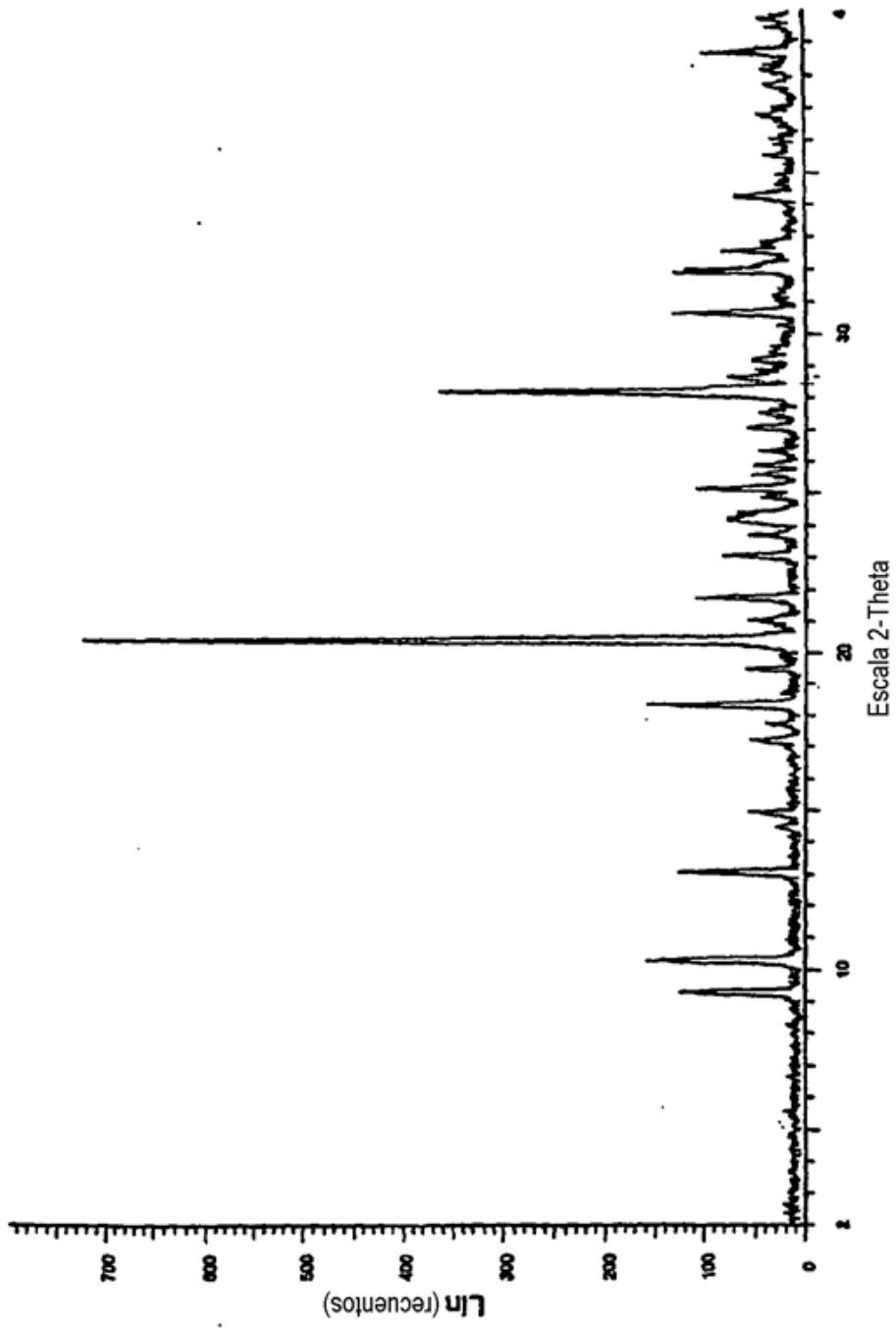


FIG. 12

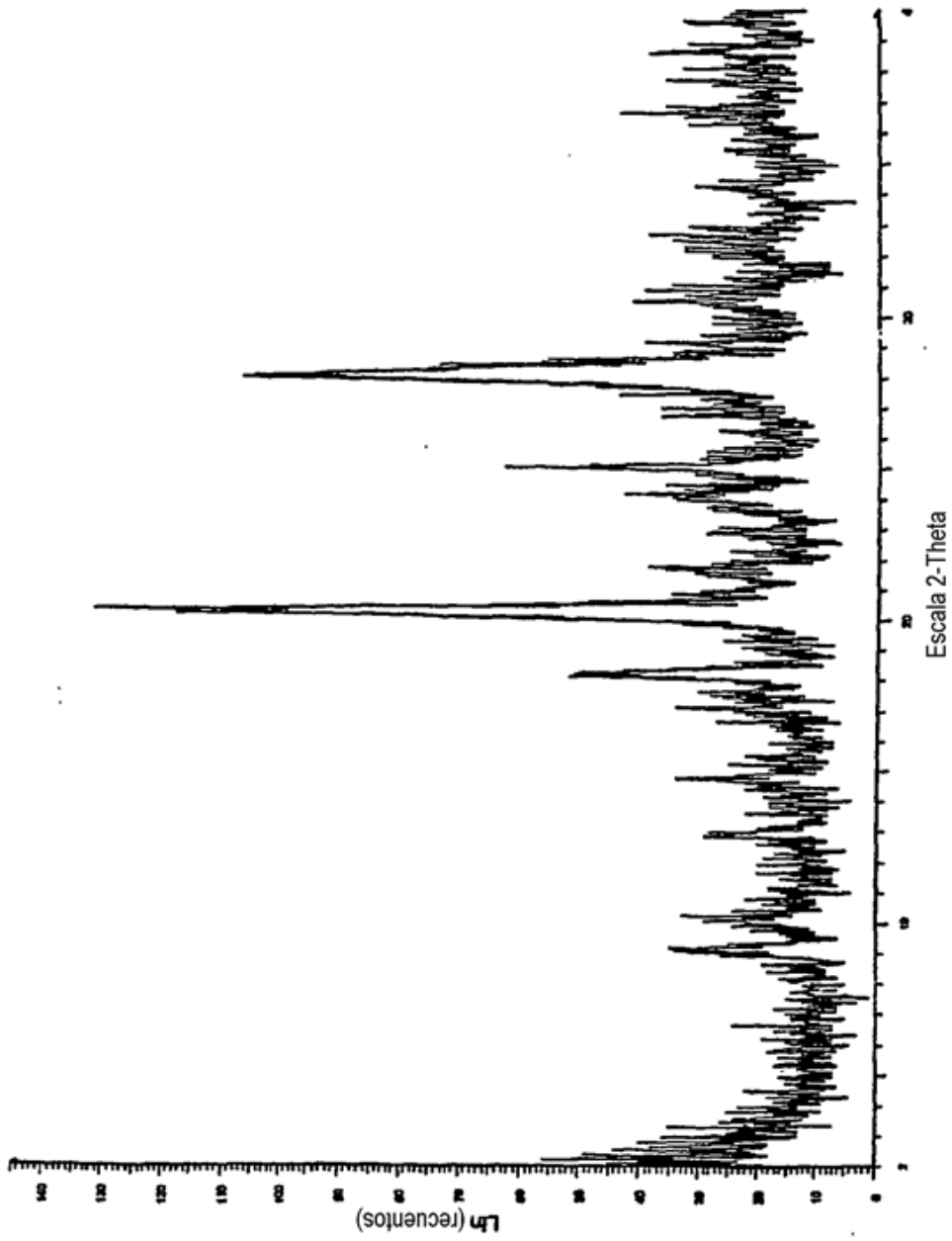


FIG. 13

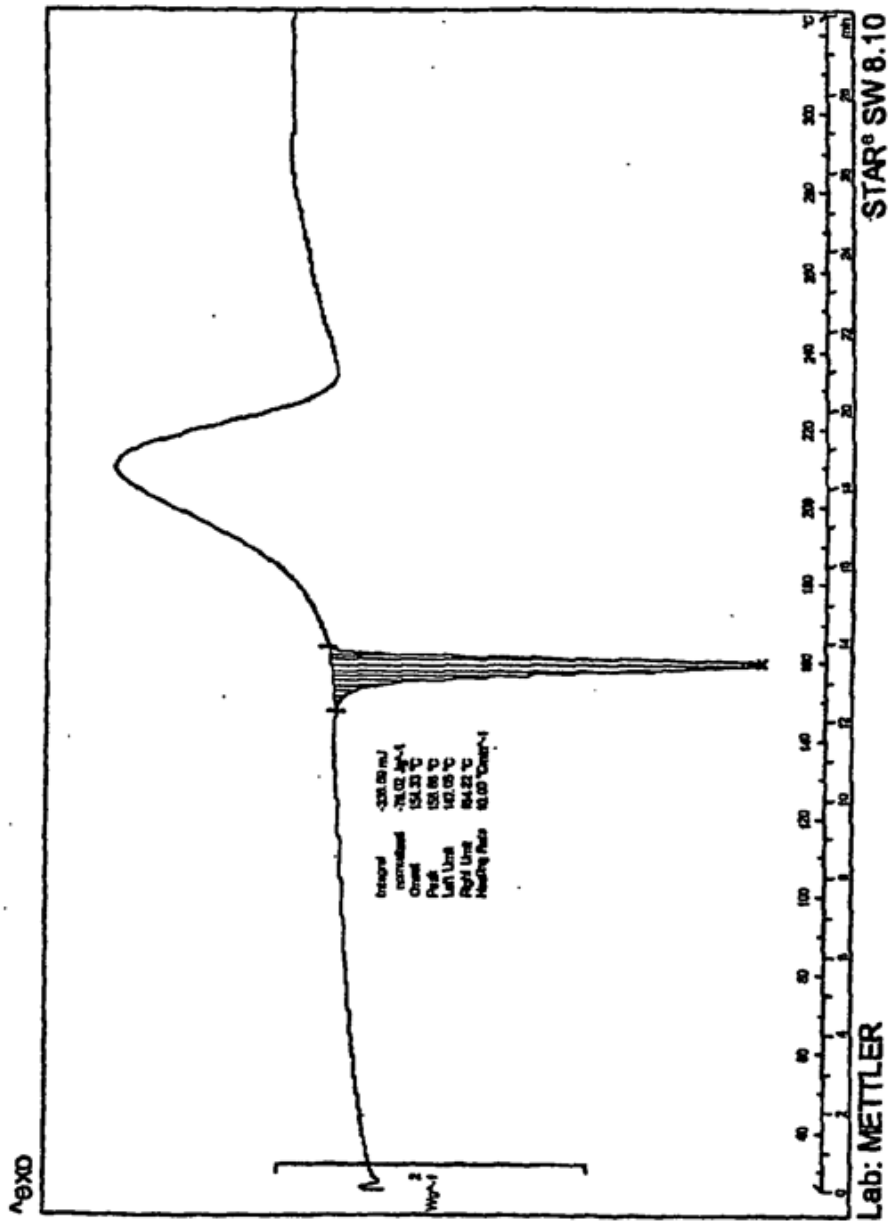


FIG. 14

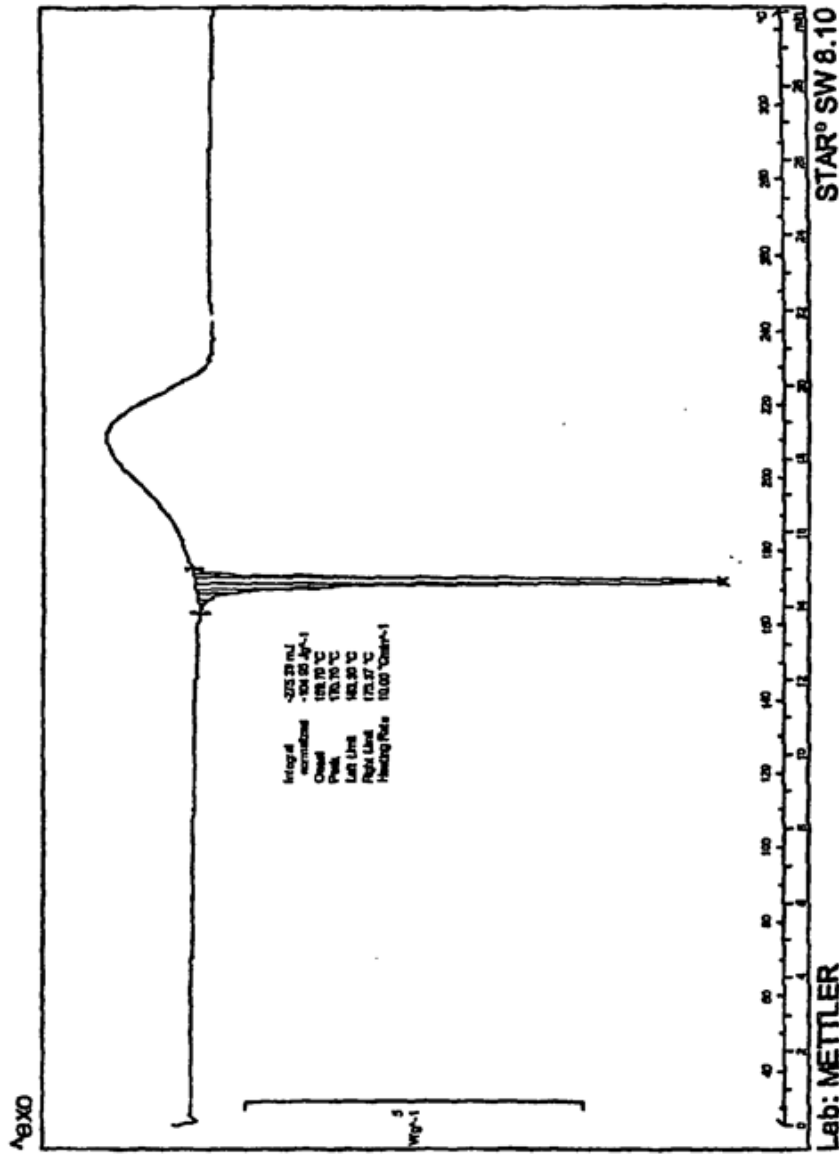


FIG. 15