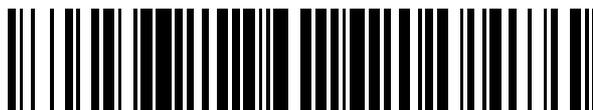


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 482**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07C 311/08** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09716688 .8**

96 Fecha de presentación: **27.02.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2265609**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2010**

54 Título: **Derivados de imidazo[4,5-b] piridina usados como inhibidores de RAF**

30 Prioridad:

**29.02.2008 US 32801**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**11.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**11.12.2012**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)**  
**3200 Walnut Street**  
**Boulder, CO 80301, US y**  
**GENENTECH, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AHRENDT, KATERI A.;**  
**BUCKMELTER, ALEXANDRE J.;**  
**GRINA, JONAS;**  
**HANSEN, JOSHUA D.;**  
**LAIRD, ELLEN R.;**  
**NEWHOUSE, BRAD;**  
**REN, LI;**  
**WENGLOWSKY, STEVEN M.;**  
**FENG, BAINIAN;**  
**MALESKY, KIM;**  
**MATHIEU, SIMON;**  
**RUDOLPH, JOACHIM;**  
**WEN, ZHAOYANG;**  
**YOUNG, WENDY B. y**  
**MORENO, DAVID A.**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 392 482 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazo[4,5-b]piridina usados como inhibidores de RAF

## Antecedentes de la invención

**[0001]** Campo de la invención

- 5 **[0002]** La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para preparar los compuestos y a los compuestos para uso en terapia. Más particularmente, se refiere a ciertos compuestos de 3H-imidazo[4,5-b]piridina sustituidos útiles para inhibir la cinasa Raf y para tratar los trastornos mediados por la misma.

**[0003]** Descripción del estado de la técnica

- 10 **[0004]** La vía Raf/MEK/ERK es crítica para la supervivencia, crecimiento, proliferación y tumorigénesis celulares. Li, Nanxin, y col. "B-Raf kinase inhibitors for cancer treatment." Current Opinion in Investigational Drugs. vol. 8, Nº 6 (2007): 452 – 456. Las cinasas Raf existen en tres isoformas, A-Raf, B-Raf y C-Raf. Entre las tres isoformas, los estudios han mostrado que B-Raf funciona como activador primario de MEK. B-Raf es uno de los genes más frecuentemente mutados en cánceres humanos. La cinasa B-Raf representa una excelente diana para la  
15 terapia anticancerosa basándose en la validación de diana preclínica, epidemiología y modulabilidad farmacológica.

- [0005]** Se están desarrollando inhibidores de molécula pequeña de B-Raf para terapia anticancerosa. El Nexavar® (tosilato de sorafenib) es un inhibidor de múltiples cinasas que incluye la inhibición de B-Raf y está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma renal avanzado y carcinoma hepatocelular no resecable. Se han dado a conocer también otros inhibidores de Raf o han entrado en ensayos clínicos, por ejemplo, SB-  
20 590885, RAF-265, PLX-4032 y XL-281. Son también conocidos otros inhibidores de B-Raf, véanse, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2006/0189627, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2006/0281751, la publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2007/0049603, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/002325 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/002433.

- [0006]** Las imidazopiridinas son conocidas, véanse, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/017143, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2006/066913, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2004/108133 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2004/024897.

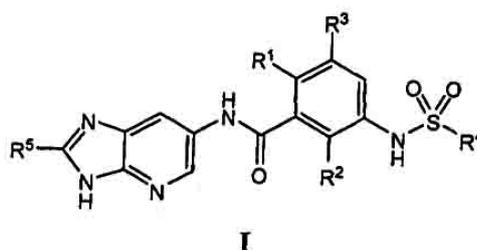
**[0007]** Los inhibidores de cinasa son conocidos, véanse, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2005/062795 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2007/013896.

- 30 **[0008]** La publicación de solicitud de patente internacional WO 2006/066913, la publicación de solicitud de patente internacional WO 2008/028617 y la publicación de solicitud de patente internacional WO 2009/012283 dan a conocer también inhibidores de cinasa. El documento WO 2006/042599 describe diversos derivados de fenilurea como inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de tumores. En particular, se orientan a TIE-2 y cinasa Raf. El documento WO 2006/040039 describe también derivados de N,N'-difenilurea y también su actividad contra las  
35 cinasas TIE-2 y Raf para el tratamiento de tumores. El documento US 4.328.155 describe diversas meta-sulfonamidobenzamidas e indica cierta actividad antiemética y psicotrópica.

## Sumario de la invención

- [0009]** En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores de cinasas Raf, particularmente inhibidores de B-Raf. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la sobreactivación de la función de cinasa Raf, por ejemplo mediante mutaciones o sobreexpresión de la proteína. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer.

**[0010]** Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



- 45 y estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la presente memoria.

- 5 **[0011]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno modulado por B-Raf en un mamífero. Los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, trastornos hiperproliferativos (tales como cáncer, incluyendo melanoma y otros cánceres de piel), neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña y enfermedad neurotraumática.
- 10 **[0012]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerosas, para uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un mamífero.
- [0013]** Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para uso en terapia.
- 15 **[0014]** Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En una realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa puede ser cáncer (o aún más un cáncer específico como se define en la presente memoria).
- [0015]** Otro aspecto de la presente invención proporciona los compuestos de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, solos o en combinación con uno o más compuestos adicionales para uso en el tratamiento de una enfermedad renal. En una realización adicional, la enfermedad renal puede ser poliquistosis renal.
- 20 **[0016]** Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En una realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa puede ser cáncer (o aún más, un cáncer específico como se define en la presente memoria).
- 25 **[0017]** Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad renal. En una realización adicional, la enfermedad renal puede ser poliquistosis renal.
- [0018]** Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para uso como inhibidor de B-Raf en el tratamiento de un paciente que experimente terapia del cáncer.
- 30 **[0019]** Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para uso como inhibidor de B-Raf en el tratamiento de un paciente que experimente terapia de poliquistosis renal.
- [0020]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.
- 35 **[0021]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento del cáncer.
- [0022]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de poliquistosis renal.
- 40 **[0023]** Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

### Descripción detallada de la invención

- 45 **[0024]** Se hará referencia ahora con detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a estas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse en el alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un especialista en la materia reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada en modo alguno a los procedimientos y materiales descritos. En el caso de que una o más de las referencias bibliográficas y materiales similares incorporados difiera de o se contradiga con esta solicitud, incluyendo pero sin limitación los términos definidos, uso de términos, técnicas descritas o similares, predomina esta solicitud.
- 50

Definiciones

**[0025]** El término "alquilo" incluye radicales de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono. En un ejemplo, el radical alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otros ejemplos, el radical alquilo es C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Algunos restos alquilo se han abreviado, por ejemplo, metilo ("Me"), etilo ("Et"), propilo ("Pr") y butilo ("Bu"), y se usan abreviaturas adicionales para designar isómeros específicos de compuestos, por ejemplo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o *sec*-butilo ("*sec*-Bu"), 1,1-dimetiletilo o *terc*-butilo ("*terc*-Bu") y similares. Otros ejemplos de grupos alquilo incluyen 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) y 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Las abreviaturas se usan a veces junto con abreviaturas elementales y de estructuras químicas, por ejemplo, metanol ("MeOH") o etanol ("EtOH").

**[0026]** Las abreviaturas adicionales usadas a lo largo de la solicitud incluyen, por ejemplo, bencilo ("Bn"), fenilo ("Ph") y acetilo ("Ac").

**[0027]** El término "alqueno" designa un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, concretamente, un doble enlace carbono-carbono, en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical alqueno es de 2 a 6 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). En otros ejemplos, el radical alqueno es C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo o vinilo (-CH = CH<sub>2</sub>), 1-propenilo (-CH = CHCH<sub>3</sub>), 2-propenilo (-CH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub>), 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metil-1,3-butadieno, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 1,3-hexadienilo.

**[0028]** El término "alquino" designa un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, concretamente, un enlace triple carbono-carbono, en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. En un ejemplo, el radical alquino es de 2 a 18 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). En otros ejemplos, el radical alquino es C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo (-C≡CH), 1-propinilo (-C≡CCH<sub>3</sub>), 2-propinilo (propargilo, CH<sub>2</sub>C≡CH), 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

**[0029]** Los términos "alqueno" y "alquino" incluyen también radicales de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono que contienen al menos un enlace insaturado.

**[0030]** "Cicloalquilo" designa un grupo hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente insaturado en el que el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo es de 3 a 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). En otros ejemplos, el cicloalquilo es C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>. En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como monociclo, es C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como biciclo, es C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclo-1-pentenilo, 1-ciclo-2-pentenilo, 1-ciclo-3-pentenilo, ciclohexilo, 1-ciclo-1-hexenilo, 1-ciclo-2-hexenilo, 1-ciclo-3-hexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Las disposiciones ejemplares de cicloalquilos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de anillo incluyen, pero sin limitación, sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los cicloalquilos bicíclicos con puente ejemplares incluyen, pero sin limitación, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano.

**[0031]** Los términos "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterociclilo" designan un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (concretamente, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) en que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes carbono. En una realización, heterociclilo incluye grupos heterociclilo saturados o parcialmente insaturados de 4-6 miembros. El grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los grupos heterociclilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepiano, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepiano, 1,4-tiazepiano y 1,4-diazepano, 1,4-ditiano, 1,4-azatiano, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditiano, ditiolanilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, pirimidinonilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Los heterociclos incluyen anillos de 4 a 6 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

**[0032]** El término “heteroarilo” designa un grupo cíclico aromático en que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. En un ejemplo, heteroarilo incluye grupos heteroarilo de 5-6 miembros. Otros ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiriridinilo y furopiridinilo. Los heteroarilos incluyen anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

**[0033]** “Halógeno” designa F, Cl, Br o I.

**[0034]** Los términos “tratar” o “tratamiento” designan medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. En un ejemplo, el tratamiento incluye tratamiento terapéutico y paliativo. Con fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de síntomas, reducción de la extensión de la enfermedad, estado patológico estabilizado (concretamente, que no empeora), retardo o freno de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico y remisión (parcial o total), detectable o indetectable. “Tratamiento” puede significar también prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los necesitados de tratamiento incluyen aquellos ya con la afección o trastorno, así como aquellos con tendencia a tener la afección o trastorno o aquellos en que se va a prevenir la afección o trastorno.

**[0035]** Las frases “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” significan una cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un mamífero necesitado de dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) prevenir o retardar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria. La cantidad de compuesto que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la afección patológica y su gravedad y la identidad (por ejemplo peso) del mamífero necesitado de tratamiento, pero puede determinarse rutinariamente no obstante por un especialista en la materia.

**[0036]** Los términos “cáncer” y “canceroso” designan o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular anormal o desregulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o malignidades linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen carcinoma espinocelular (por ejemplo, carcinoma espinocelular epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo carcinoma microcítico pulmonar, carcinoma no microcítico pulmonar (“CNMP”), adenocarcinoma pulmonar y carcinoma epidermoide pulmonar, cáncer peritoneal, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endométrico o uterino, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello. El término cáncer puede usarse genéricamente para incluir diversos tipos de cáncer o específicamente (como se enumeran anteriormente).

**[0037]** La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición es química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero que se está tratando con la misma.

**[0038]** La frase “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, designa sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención.

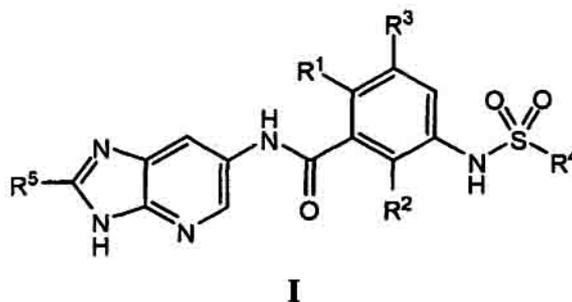
**[0039]** Los compuestos de esta invención incluyen también otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de esta invención y/o para separar enantiómeros de los compuestos de esta invención.

**[0040]** El término “mamífero” significa un animal de sangre caliente que tiene riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria e incluye, pero sin limitación, conejillos de Indias, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos.

#### Compuestos inhibidores de B-Raf

**[0041]** La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por B-Raf.

**[0042]** Una realización de esta invención proporciona compuestos de fórmula I:



y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo  $C_1-C_3$  y alcoxi  $C_1-C_3$ ;

5  $R^3$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_6$  o alquino  $C_2-C_6$ , en los que los cicloalquilo, alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos con  $OR^c$ , halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ ;

10  $R^5$  es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^a$ ,  $-N(R^c)$ -fenilo opcionalmente sustituido con  $R^a$ ,  $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^b$ , un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^e$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo  $C_1-C_4$ , un heterociclilo de 5-6 miembros o alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^g$ ;

cada  $R^a$  se selecciona independientemente de halógeno, CN, un heterociclilo de 5-6 miembros,  $NR^cR^d$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) y alquilo  $C_1-C_4$ , en los que los alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con halógeno;

cada  $R^b$  se selecciona independientemente de halógeno, OH u  $OCH_3$ ;

15 cada  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^e$  se selecciona de un heterociclilo de 5-6 miembros o  $NR^cR^d$ ;

$R^f$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_4$  o  $NR^cR^d$ ; y

cada  $R^g$  se selecciona independientemente de halógeno, CN,  $OR^c$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o  $NR^cR^d$ .

**[0043]** Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en la que:

20  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de H, halógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_4$  o alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con OH, halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ ;

$R^5$  es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^a$ ,  $-NH$ -fenilo,  $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^b$ , un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^e$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un heterociclilo de 5-6 miembros o alquilo  $C_1-C_6$ ;

25 cada  $R^a$  se selecciona independientemente de halógeno, CN, un heterociclilo de 5-6 miembros,  $NR^cR^d$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) y alquilo  $C_1-C_4$ , en los que los alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con halógeno;

cada  $R^b$  se selecciona independientemente de halógeno, OH o  $OCH_3$ ;

cada  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^e$  se selecciona de un heterociclilo de 5-6 miembros o  $NR^cR^d$ ; y

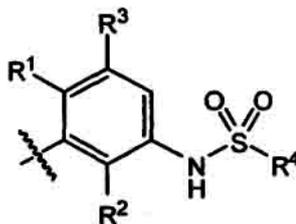
30  $R^f$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_4$  o  $NR^cR^d$ .

**[0044]** En ciertas realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ .

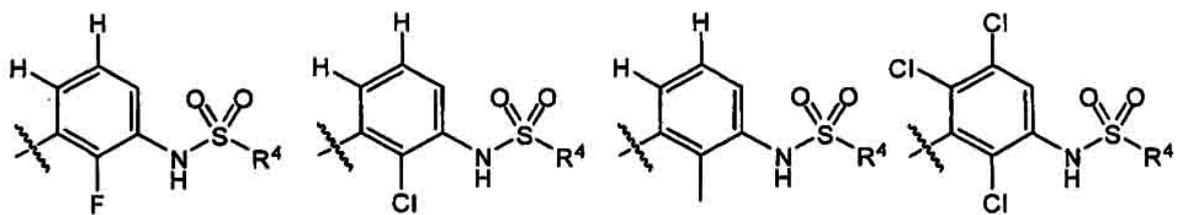
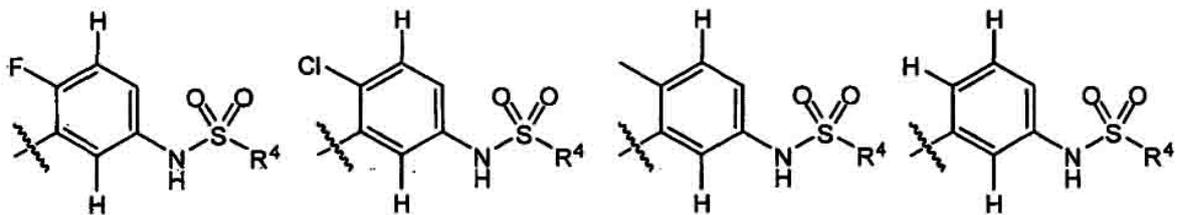
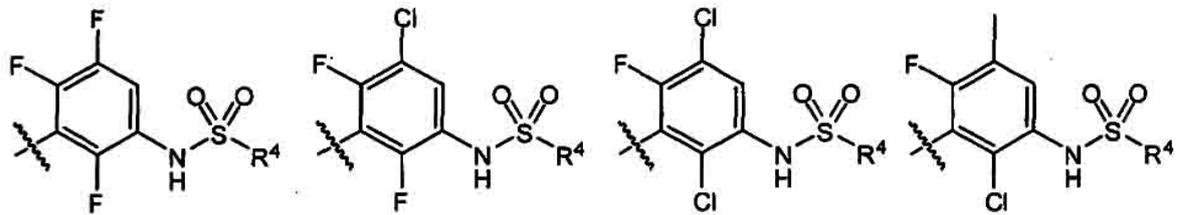
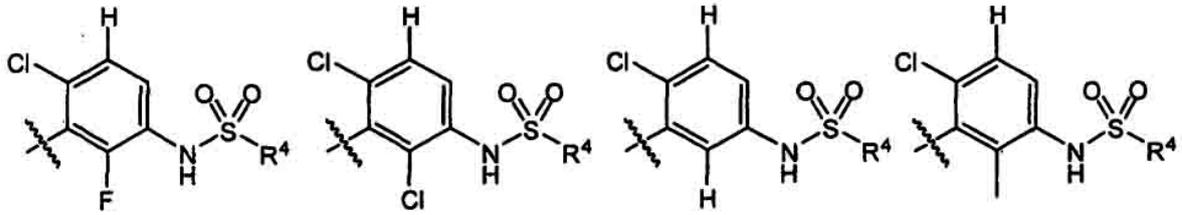
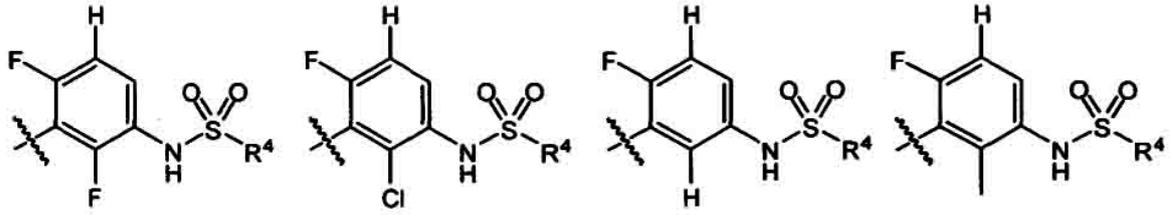
**[0045]** En ciertas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_3$ .

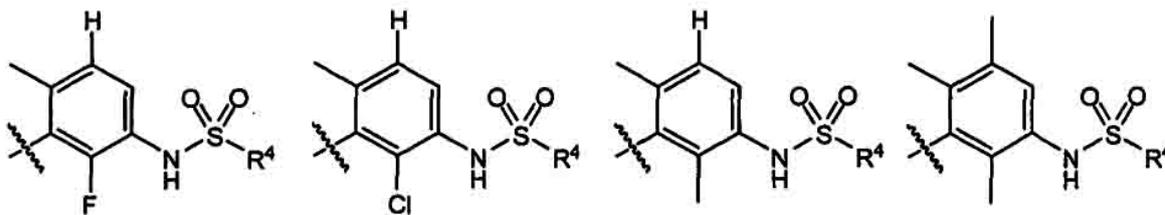
35 **[0046]** En ciertas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, F y Cl.

- [0047] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- [0048] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno.
- [0049] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es halógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es F o Cl.
- [0050] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo.
- 5 [0051] En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- [0052] En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno.
- [0053] En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es halógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es F o Cl.
- [0054] En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es metilo.
- [0055] En ciertas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es Cl.
- 10 [0056] En ciertas realizaciones de fórmula I, R<sup>2</sup> es hidrógeno.
- [0057] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.
- [0058] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0059] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es halógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es F o Cl.
- [0060] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son F y R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- 15 [0061] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es F y R<sup>2</sup> es Cl y R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0062] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es Cl y R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0063] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es F y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno.
- [0064] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno y R<sup>2</sup> es F.
- [0065] En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son F y R<sup>1</sup> es hidrógeno.
- 20 [0066] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es Cl y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno.
- [0067] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son F.
- [0068] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es F y R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0069] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es F y R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0070] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es F y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno.
- 25 [0071] En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es Cl y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno.
- [0072] En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es F y R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno.
- [0073] En ciertas realizaciones, el residuo:

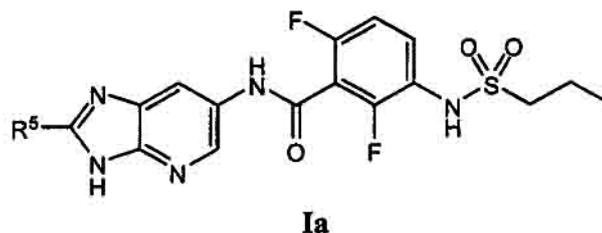


de fórmula I, en la que la línea ondulada representa el punto de unión del residuo en la fórmula I, se selecciona de:



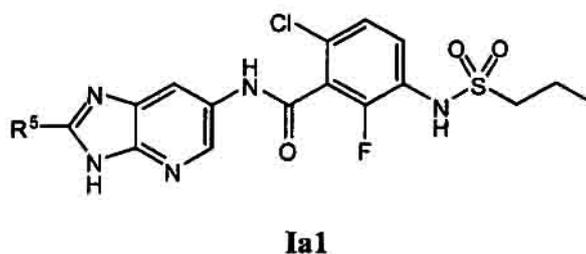


- [0074]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$  o alquinilo  $C_2-C_6$ , en los que los cicloalquilo, alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con  $OR^c$ , halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ .
- 5 **[0075]** En ciertas realizaciones,  $R^c$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^c$  es hidrógeno.
- [0076]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$  o alquinilo  $C_2-C_6$ , en los que los cicloalquilo, alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con OH, halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ .
- 10 **[0077]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_2-C_6$  o alquinilo  $C_2-C_6$ , en los que los cicloalquilo, alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con  $OR^c$ , halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ .
- [0078]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es ciclopropilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$  o ciclopropilmetilo.
- 15 **[0079]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es ciclopropilo, etilo, propilo, isobutilo,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2F$  o ciclopropilmetilo.
- [0080]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es propilo, butilo, isobutilo,  $-CH_2CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$  o ciclopropilmetilo.
- [0081]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$  o alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con OH, halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ .
- 20 **[0082]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es ciclopropilo o ciclobutilo.
- [0083]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es ciclopropilo.
- [0084]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_6$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es etilo, propilo, butilo o isobutilo.
- 25 **[0085]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_6$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es propilo, butilo o isobutilo.
- [0086]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con  $OR^c$ . En ciertas realizaciones,  $R^c$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con OH. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es  $-CH_2CH_2CH_2OH$ .
- 30 **[0087]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es  $-CF_3$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$  o  $-CF_2CF_2CF_3$ .
- [0088]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones,  $R^4$  es  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$  o  $-CF_2CF_2CF_3$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es  $-CH_2CH_2CH_2F$  o  $-CH_2CH_2CF_3$ .
- 35 **[0089]** En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con  $OR^c$ , halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con OH, halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^4$  es ciclopropilmetilo ( $-CH_2$ -ciclopropilo) o ciclobutilmetilo ( $-CH_2$ -ciclobutilo). En ciertas realizaciones,  $R^4$  es ciclopropilmetilo ( $-CH_2$ -ciclopropilo).
- 40 **[0090]** En ciertas realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son F,  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  es propilo, de tal modo que los compuestos de fórmula I, tienen la estructura de fórmula Ia:



en la que R<sup>5</sup> es como se define en la presente memoria.

**[0091]** En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es Cl, R<sup>2</sup> es F, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es propilo, de tal modo que los compuestos de fórmula I, tienen la estructura de fórmula Ia1:



5

en la que R<sup>5</sup> es como se define en la presente memoria.

**[0092]** En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es F, R<sup>2</sup> es Cl, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es propilo, de tal modo que los compuestos de fórmula I, tienen la estructura de fórmula Ia2:



10 en la que R<sup>5</sup> es como se define en la presente memoria.

**[0093]** En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R<sup>a</sup>, -N(R<sup>c</sup>)-fenilo opcionalmente sustituido con R<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>-fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>b</sup>, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>e</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un heterociclilo de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>g</sup>.

15

**[0094]** En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>a</sup>, -NH-fenilo, -CH<sub>2</sub>-fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>b</sup>, un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>e</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un heterociclilo de 5-6 miembros o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

**[0095]** En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 4-morfolinofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometil-4-metilfenilo, 3-trifluorometil-4-clorofenilo, 2-metil-4-bromofenilo, NH-fenilo, -CH<sub>2</sub>-4-clorofenilo, -CH<sub>2</sub>-3,5-difluorofenilo, -CH<sub>2</sub>-4-metoxifenilo, -CH<sub>2</sub>-4-bromofenilo, -CH<sub>2</sub>-3,4-difluorofenilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 6-morfolino-3-piridinilo, 6-(dimetilamino)-3-piridinilo, ciclobutilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, metilo, etilo, isopropilo y *tert*-butilo.

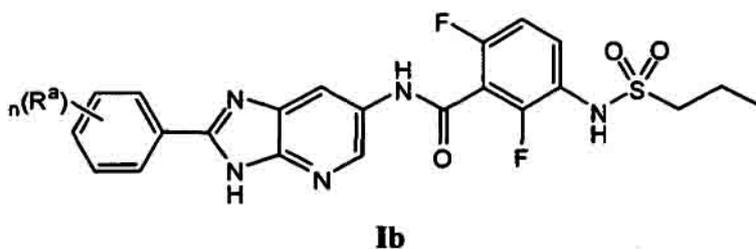
25

**[0096]** En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno.

**[0097]** En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R<sup>a</sup>. En ciertas realizaciones, cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de halógeno, CN, un heterociclilo de 5-6 miembros, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en los que los alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con

halógeno. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es un heterociclilo de 5-6 miembros en el que el heterociclilo es morfolinilo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 4-morfolinofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometil-4-metilfenilo, 3-trifluorometil-4-clorofenilo y 2-metil-4-bromofenilo.

**[0098]** En ciertas realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son F,  $R^3$  es hidrógeno,  $R^4$  es propilo y  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^a$ , de tal modo que los compuestos de fórmula **I**, tienen la estructura de fórmula **Ib**:



10 en la que  $n$  es 0, 1, 2 o 3, y  $R^a$  es como se define en la presente memoria.

**[0099]** En ciertas realizaciones,  $R^5$  es fenilo.

**[0100]** En ciertas realizaciones,  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido con un grupo  $R^a$ . En ciertas realizaciones,  $R^a$  se selecciona de halógeno, CN, un heterociclilo de 5-6 miembros,  $NR^cR^d$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) y alquilo  $C_1-C_4$ , en los que los alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con halógeno. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es  $-O$ (alquilo  $C_1-C_4$ ), en el que  $R^a$  es metoxilo. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es  $-O$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) opcionalmente sustituido con halógeno, en el que  $R^a$  es trifluorometoxilo. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido con halógeno, en el que  $R^a$  es trifluorometilo. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que el heterociclilo es morfolinilo. En ciertas realizaciones,  $R^c$  y  $R^d$  son alquilo  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^c$  y  $R^d$  son metilo. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es  $-S(O)_2R^f$ . En ciertas realizaciones,  $R^f$  es alquilo  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo y 4-morfolinofenilo.

**[0101]** En ciertas realizaciones,  $R^5$  es fenilo opcionalmente sustituido con dos grupos  $R^a$ . En ciertas realizaciones,  $R^a$  se selecciona de halógeno y alquilo  $C_1-C_4$ , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con halógeno. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo  $C_1-C_4$ , en el que  $R^a$  es metilo. En ciertas realizaciones,  $R^a$  es alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido con halógeno, en el que  $R^a$  es trifluorometilo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometil-4-metilfenilo, 3-trifluorometil-4-clorofenilo y 2-metil-4-bromofenilo.

**[0102]** En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-N(R^c)$ -fenilo opcionalmente sustituido con  $R^a$ . En ciertas realizaciones,  $R^c$  se selecciona de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^c$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $NH$ -fenilo opcionalmente sustituido con  $R^a$ .

**[0103]** En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-NH$ -fenilo opcionalmente sustituido con  $R^a$ . En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $NH$ -fenilo.

**[0104]** En ciertas realizaciones,  $R^5$  es  $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^b$ . En ciertas realizaciones, cada  $R^b$  se selecciona independientemente de halógeno, OH o  $OCH_3$ . En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de  $-CH_2$ -4-clorofenilo,  $-CH_2$ -3,5-difluorofenilo,  $-CH_2$ -4-metoxifenilo,  $-CH_2$ -4-bromofenilo y  $-CH_2$ -3,4-difluorofenilo.

**[0105]** En ciertas realizaciones,  $R^5$  es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^e$ . En ciertas realizaciones,  $R^e$  se selecciona de un heterociclilo de 5-6 miembros o  $NR^cR^d$ . En ciertas realizaciones,  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^5$  es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que el heteroarilo es piridinilo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que el heterociclilo es morfolinilo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que el heteroarilo es piridinilo y el heterociclilo es morfolinilo. En ciertas realizaciones,  $R^5$  se selecciona de 3-piridinilo, 4-piridinilo, 6-morfolino-3-piridinilo y 6-(dimetilamino)-3-piridinilo.

**[0106]** En ciertas realizaciones,  $R^5$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones,  $R^5$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  saturado o parcialmente

insaturado. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> saturado. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el cicloalquilo es ciclobutilo. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es ciclobutilo.

5 [0107] En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es un heterociclilo de 5-6 miembros. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que el heterociclilo es piperidinilo. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona de 3-piperidinilo y 4-piperidinilo.

[0108] En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>9</sup>. En ciertas realizaciones, cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de halógeno, CN, OR<sup>c</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

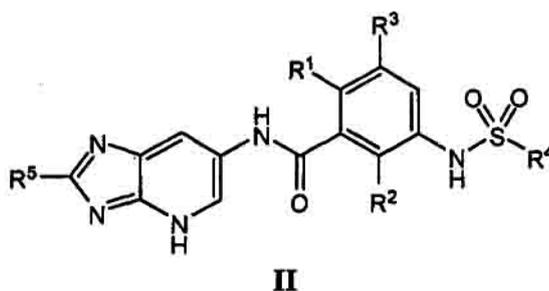
[0109] En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y *tert*-butilo.

10 [0110] Se apreciará que ciertos compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

15 [0111] En las estructuras mostradas en la presente memoria, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, se contemplan e incluyen entonces todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica por una cuña sólida o una línea de puntos que representan una configuración particular, entonces se especifica y define así ese estereoisómero.

20 [0112] Se apreciará también que los compuestos de fórmula I incluyen formas tautoméricas. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles mediante tautomerización. Esto ocurre comúnmente debido a la migración de un átomo de hidrógeno o protón acompañada por el intercambio de un enlace sencillo y un enlace doble adyacente. Por ejemplo, la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina es una forma tautomérica, mientras que la 4*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina es otra forma tautomérica. Pueden formarse también otros tautómeros de fórmula I en otras posiciones incluyendo, pero sin limitación, la sulfonamida o la posición R<sup>5</sup>, dependiendo de la sustitución. Se pretende que los compuestos de fórmula I incluyan todas las formas tautoméricas.

25 [0113] Los compuestos de fórmula I incluyen el tautómero 4*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, mostrado como fórmula II:



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la presente memoria.

30 [0114] Se apreciará también que ciertos compuestos de fórmula I pueden usarse como intermedios para compuestos adicionales de fórmula I.

[0115] Se apreciará adicionalmente que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe ambas formas solvatada y no solvatada.

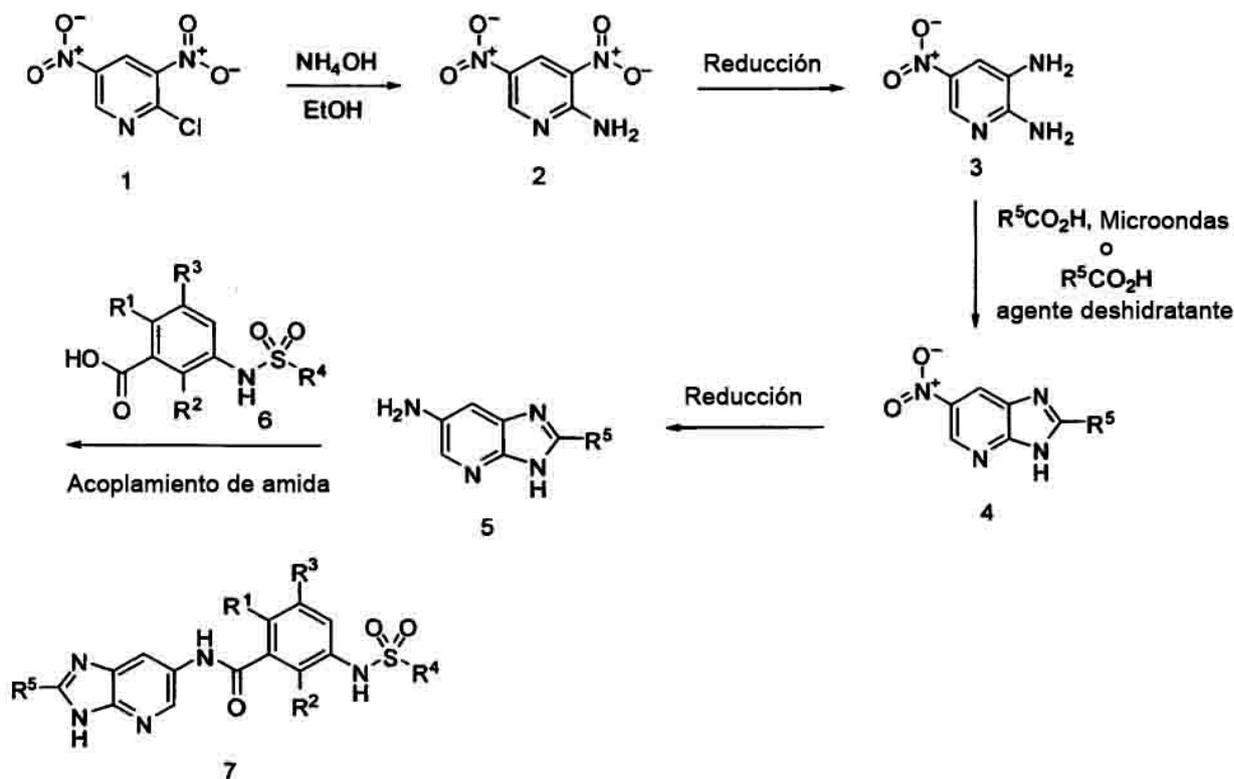
#### Síntesis de compuestos

35 [0116] Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la vista de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA) o TCI (Portland, OR), o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los especialistas en la materia (por ejemplo, preparados mediante procedimientos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis". v. 1 – 23, Nueva York: Wiley 1967 – 2006 ed. (también disponible en la página web de Wiley InterScience®) o "Beilsteins Handbuch der organischen Chemie", 4<sup>a</sup> ed, ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponible en la base de datos en línea de Beilstein)).

40

[0117] Con fines ilustrativos, los Esquemas 1-4 muestran un procedimiento general para preparar los

5 compuestos de la presente invención, así como intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los especialistas en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se exhiben materiales de partida y reactivos específicos en los Esquemas y se discuten a continuación, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos, proporcionando una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la vista de esta divulgación usando química convencional bien conocida por los especialistas en la materia.



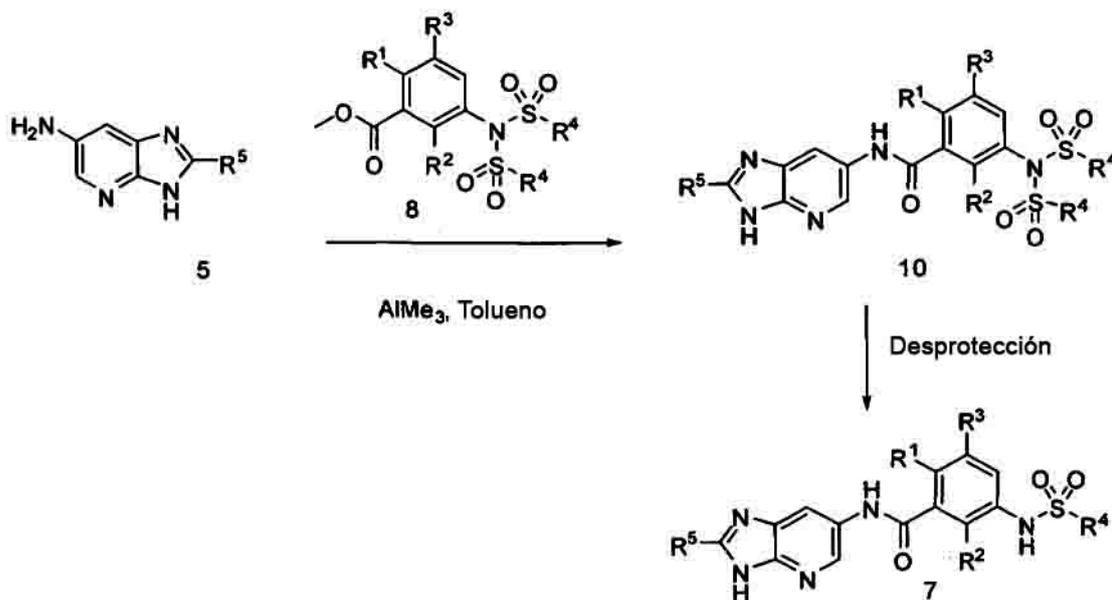
10

Esquema 1

[0118] El Esquema 1 muestra un esquema general para la síntesis de imidazopiridina 7, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen en la presente memoria. Puede tratarse dinitropiridina 1 con hidróxido de amonio, proporcionando el compuesto 2, que puede reducirse selectivamente entonces al compuesto 3 usando sulfuro de amonio como agente reductor. La imidazopiridina 4 puede prepararse usando ácidos carboxílicos en un disolvente adecuado con diversos aditivos, tales como fosfito de trifenilo, en condiciones de microondas o con un ácido carboxílico y un agente deshidratante tal como  $\text{POCl}_3$ . El grupo nitro puede reducirse mediante hidrogenación con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono, cloruro de estaño (II) deshidratado en metanol a reflujo o mediante cinc o hierro en cloruro de amonio acuoso, dando el compuesto 5. El compuesto 5 puede acoplarse con el ácido benzoico 6 en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio ("HBTU") o clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDCI"), con aditivos tales como hidroxibenzotriazol monohidratado, en un disolvente adecuado tal como diclorometano ("DCM"), *N,N*-dimetilformamida ("DMF") o mezclas de los mismos, preparando el compuesto 7.

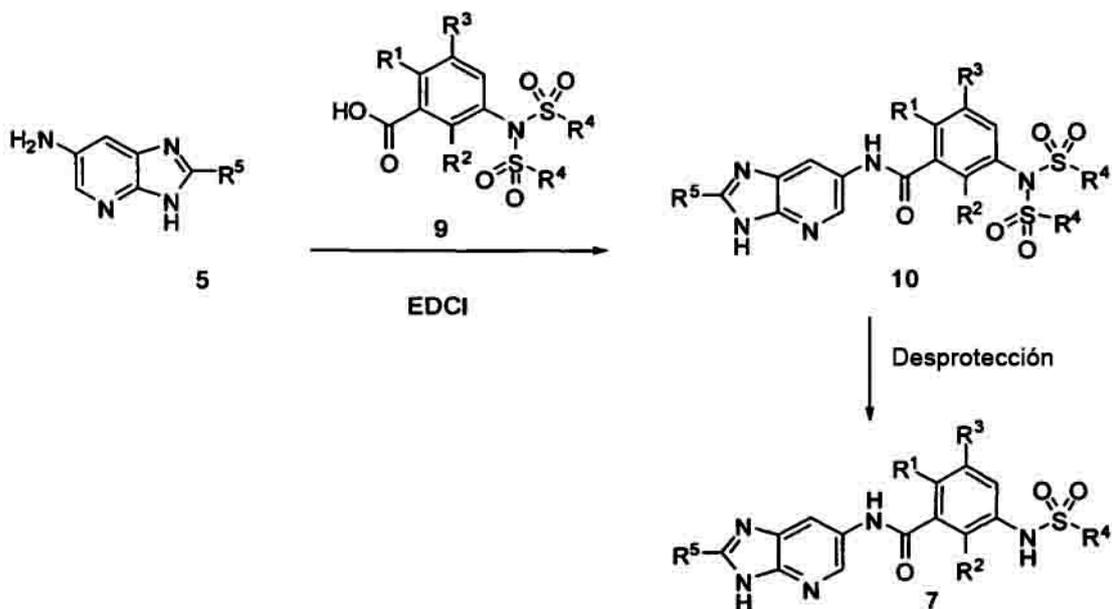
15

20



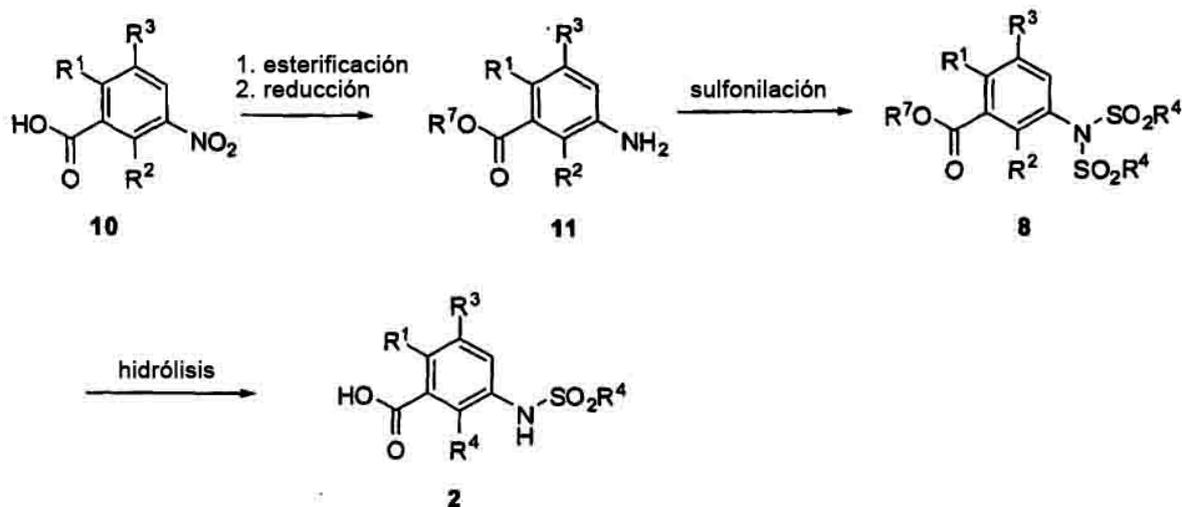
Esquema 2

[0119] El Esquema 2 muestra otra preparación de imidazopiridina 7, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la presente memoria. La imidazopiridina 5 puede acoplarse con el benzoato bis-sulfonilado 8 usando condiciones de Weinreb (trimetilaluminio en tolueno), proporcionando el compuesto 10. La hidrólisis con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio acuoso, carbonato de potasio o carbonato de sodio, y la desprotección, proporcionan el compuesto 7.



Esquema 3

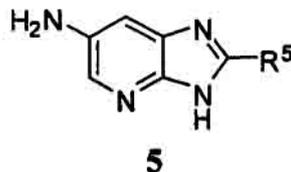
[0120] El Esquema 3 ilustra aún otra preparación de imidazopiridina 7, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la presente memoria. La imidazopiridina 5 puede acoplarse con ácido benzoico bis-sulfonilado 9 usando condiciones de acoplamiento de amida estándares, tales como las descritas en el Esquema 1, proporcionando el compuesto 10. La hidrólisis con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio acuoso o carbonato de sodio, proporciona el compuesto 7.



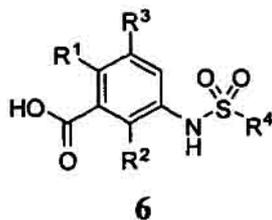
**[0121]** El Esquema 4 muestra un procedimiento general para preparar el benzoato 8 y el ácido benzoico 2, en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente memoria. El ácido benzoico 10 se esterifica mediante procedimientos estándares, tales como mediante condiciones de esterificación de Fischer. El grupo nitro puede reducirse mediante hidrogenación con un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono. La anilina 11 puede sulfonarse con un cloruro de sulfonilo sustituido en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, proporcionando el benzoato 8. La hidrólisis del benzoato 8 con una base, tal como hidróxido de sodio acuoso, en un disolvente opcional tal como un alcohol (por ejemplo metanol), tetrahidrofurano ("THF") o una mezcla de los mismos, proporciona el ácido benzoico 2.

**[0122]** Por consiguiente, un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I puede comprender:

(a) acoplar un compuesto de fórmula 5:

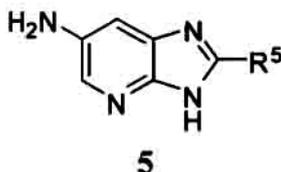


en la que  $R^5$  es como se define en la presente memoria, con un compuesto de fórmula 6:

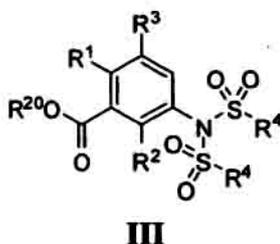


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen en la presente memoria, proporcionando un compuesto de fórmula I; o

(b) acoplar un compuesto de fórmula 5:



en la que R<sup>5</sup> es como se define en la presente memoria, con un compuesto de fórmula III:



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>20</sup> son como se definen en la presente memoria, proporcionando un compuesto de fórmula I.

- 5 **[0123]** En la preparación de compuestos de fórmula I, puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *tert*-butiloxicarbonilo ("Boc"), benciloxicarbonilo ("CBz") y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo ("Fmoc"). La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un especialista en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, y col. "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis". Nueva York: Wiley Interscience, 2006.

#### Procedimientos de separación

- 15 **[0124]** Puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Se separan y/o purifican (de aquí en adelante en la presente memoria se separan) los productos deseados de cada etapa o serie de etapas hasta el grado deseado de homogeneidad mediante técnicas comunes en la materia. Típicamente, dichas separaciones implican extracción multifásica, cristalización en disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier serie de procedimientos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal, exclusión por tamaño, intercambio iónico, procedimientos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión, análisis a pequeña escala, lecho móvil simulado (LMS) y cromatografía en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de capa fina a pequeña escala y cromatografía ultrarrápida. El especialista en la materia aplicará las técnicas que más probablemente consigan la separación deseada.

- 25 **[0125]** Las mezclas diastereoisoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos por los especialistas en la materia, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros pueden separarse también mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

- 35 **[0126]** Puede obtenerse un solo estereoisómero, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente exento de su estereoisómero mediante resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds". Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., y col. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." *J. Chromatogr.*, 113(3) (1975): pág. 283 – 302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse mediante cualquier procedimiento adecuado incluyendo: (1) formación de sales iónicas diastereoisoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros procedimientos; (2) formación de compuestos diastereoisoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., Ed. "Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology". Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

- 45 **[0127]** Con el procedimiento (1), pueden formarse sales diastereoisoméricas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos portadores de funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoisoméricas pueden inducirse a separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canfosulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoisoméricas.

**[0128]** Como alternativa, mediante el procedimiento (2) se hace reaccionar el sustrato a resolver con un enantiómero de un compuesto quiral, formando un par diastereoisomérico (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds". Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Pueden formarse compuestos diastereoisoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis, proporcionando el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento para determinar la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, (-)-cloroformiato de mentilo, en presencia de una base o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, Peyton. "Resolution of (6)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (R)-and(S)-Nor-nicotine of High Enantiomeric Purity". J. Orig. Chem. vol. 47, nº 21 (1982): pág. 4165 – 4167), de la mezcla racémica y analizar en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropoisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropoisoméricos pueden separarse y aislarse mediante cromatografía en fase normal e inversa siguiendo procedimientos para la separación de naftilisoquinolinas atropoisoméricas (documento WO 96/15111).

**[0129]** Mediante el procedimiento (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Lough, W.J., Ed. "Chiral Liquid Chromatography". Nueva York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, y col. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase". J. of Chromatogr. vol. 513 (1990): pág. 375 – 378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

#### Evaluación biológica

**[0130]** La proteína mutante 447-717 (V600E) de B-Raf se coexpresaba con la proteína chaperona Cdc37, complejada con Hsp90 (Roe, S. Mark, y col. "The Mechanism of Hsp90 Regulation by the Protein Kinase-Specific Cochaperone p50cdc37." Cell. vol. 116 (2004): pág. 87 – 98; Stancato, LF, y col. "Raf exists in a native heterocomplex with Hsp90 and p50 that can be reconstituted in a cell free system". J. Biol. Chem. 268(29) (1993): pág. 21711 – 21716).

**[0131]** Es posible determinar la actividad de Raf en la muestra mediante una serie de procedimientos de detección directos e indirectos (documento US 2004/0082014). La actividad de la proteína B-Raf recombinante humana puede valorarse *in vitro* mediante el ensayo de la incorporación de fosfato radiomarcado a MAP cinasa (MEK) recombinante, un sustrato fisiológico conocido de B-Raf, según los documentos US 2004/0127496 y WO 03/022840. Se estimó la actividad/inhibición de V600E completa de B-Raf midiendo la incorporación de fosfato radiomarcado de [ $\gamma$ <sup>33</sup>]ATP a MEK de tipo silvestre modificada con FSBA (véase el Ejemplo A).

#### Administración y formulaciones farmacéuticas

**[0132]** Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía conveniente apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal; intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

**[0133]** Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de relleno y agentes activos adicionales. Si se desea una administración parenteral, las composiciones serán estériles y en forma de disolución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

**[0134]** Se prepara una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un portador o excipiente. Los portadores y excipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en la materia y se describen con detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., y col., "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems". Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., y col. Remington: "The Science and Practice of Pharmacy". Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 y Rowe, Raymond C. "Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago", Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos por proporcionar una presentación elegante del fármaco (concretamente, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (concretamente, medicamento).

**[0135]** Una realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de

fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0136]** Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

5 **[0137]** Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I para uso en el tratamiento del cáncer.

Compuesto de la invención para uso en tratamiento

10 **[0138]** La invención incluye uno o más compuestos de esta invención, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección. En una realización, se usa un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para tratar un paciente humano en una cantidad para inhibir detectablemente la actividad de B-Raf.

15 **[0139]** En otra realización, se usa un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para tratar un paciente humano en una cantidad para inhibir detectablemente la actividad de B-Raf.

**[0140]** En otra realización de la presente invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero.

20 **[0141]** En otra realización de la presente invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero.

25 **[0142]** En otra realización de la presente invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad renal en un mamífero. En una realización adicional, la enfermedad renal es poliquistosis renal.

30 **[0143]** En otra realización, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o la prevención del cáncer en un mamífero necesitado de dicho tratamiento. El cáncer se selecciona de cáncer mama, de ovario, de cuello del útero, de próstata, de testículo, de tracto genitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, CNMP, carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar, de hueso, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de conductos biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, tricoleucemia, de cavidad bucal y faringe (oral), de labio, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y de sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia. Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

40 **[0144]** En otra realización, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o la prevención del cáncer en un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

**[0145]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

45 **[0146]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad renal. En una realización adicional, la enfermedad renal es poliquistosis renal.

50 **[0147]** En otra realización, se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerosas para la prevención o el tratamiento del cáncer en un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

**[0148]** En otra realización, se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerosas para la prevención o el tratamiento del cáncer en un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

**[0149]** En una realización adicional, el cáncer es un sarcoma.

**[0150]** En otra realización adicional, el cáncer es un carcinoma. En una realización adicional, el carcinoma es carcinoma espinocelular. En otra realización adicional, el carcinoma es un adenoma o adenocarcinoma.

5 **[0151]** En otra realización, se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno modulado por B-Raf en un mamífero necesitado de dicho tratamiento. Los ejemplos de dichas enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, cáncer. El cáncer se selecciona de cáncer de mama, de ovario, de cuello del útero, de próstata, de testículo, de tracto genitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, CNMP, carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar, de hueso, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de conductos biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, tricoleucemia, de cavidad bucal y faringe (oral), de labio, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y de sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia.

**[0152]** En otra realización, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno modulado por B-Raf en un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

20 **[0153]** En otra realización de la presente invención, se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales para la prevención o el tratamiento de enfermedad renal en un mamífero necesitado de dicho tratamiento. En otra realización de la presente invención, se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales, para la prevención o el tratamiento de poliquistosis renal en un mamífero necesitado de dicho tratamiento.

30 **[0154]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. El cáncer se selecciona de cáncer de mama, de ovario, de cuello del útero, de próstata, de testículo, de tracto genitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, CNMP, carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar, de hueso, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de conductos biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, tricoleucemia, de cavidad bucal y faringe (oral), de labio, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y de sistema nervioso central, de Hodgkin y leucemia. En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para uso como inhibidor de B-Raf en el tratamiento de un paciente que experimenta terapia del cáncer.

40 **[0155]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

**[0156]** Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad renal. En una realización adicional, la enfermedad renal es poliquistosis renal.

**[0157]** Otra realización de la presente invención proporciona los compuestos de fórmula I para uso en terapia.

45 **[0158]** Otra realización de la presente invención proporciona los compuestos de fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa. En una realización adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer (como se define adicionalmente y puede seleccionarse individualmente de los anteriores).

**[0159]** Otra realización de la presente invención proporciona los compuestos de fórmula I para uso en el tratamiento de enfermedad renal. En una realización adicional, la enfermedad renal es poliquistosis renal.

50 Terapia de combinación

**[0160]** Los compuestos de esta invención y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para tratamiento. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, un agente antihiperproliferativo, anticanceroso o quimioterapéutico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias del compuesto de esta invención, de tal modo que no se afecten adversamente entre sí. Dichos

agentes están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para los fines pretendidos. Los compuestos pueden administrarse conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria o separadamente y, cuando se administran separadamente, esto puede ocurrir simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o alejada en el tiempo.

5 **[0161]** Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en la "terapia orientada" y quimioterapia convencional. Se contemplan para uso en los procedimientos de la presente invención una serie de agentes quimioterapéuticos adecuados para usarse como productos terapéuticos de combinación. La presente invención contempla, pero sin limitación, la administración de numerosos agentes anticancerosos tales como: agentes que inducen la apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerosos; toxinas y/o radionucleidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones [por ejemplo, IFN- $\alpha$ , etc.] e interleucinas [por ejemplo, IL-2, etc.], etc.); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido todo-trans-retinoico, etc.); reactivos de terapia génica; reactivos y nucleótidos de terapia anticodificante; vacunas tumorales; inhibidores de la angiogénesis y similares.

**[0162]** Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitinib (SUTENT®, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (sirolimús, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR®, Bayer), irinotecán (CAMPTOSAR®, Pfizer) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adocolesina, carcelesina y bicelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiastatina; mostazas nitrogenadas tales como cloramubucilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina  $\gamma$ 11 y caliqueamicina  $\omega$ 11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonato, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de enediina cromoproteicos relacionados, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolinodoxorubicina, cianomorfolinodoxorubicina, 2-pirrolinodoxorubicina y desoxidodoxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; un epotilón; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguzona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosine; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (exento de Cremophor), formulaciones de paclitaxel nanoparticuladas incorporadas a albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® (docetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloramubucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatraxato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

**[0163]** Se incluyen también en la definición de “agente quimioterapéutico”: (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptor de estrógeno (MSRE) incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa que regula la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano del nucleótido citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa; (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos anticodificantes, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC- $\alpha$ , Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech) y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

**[0164]** Se incluyen también en la definición de “agente quimioterapéutico” los anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado anticuerpo-fármaco gemtuzumab-ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

**[0165]** Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de Raf de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab-mertansina, cantuzumab-mertansina, acedelizumab, certolizumab-pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab-ozogamicina, inotuzumab-ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralvizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab-tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab-celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

## EJEMPLOS

**[0166]** Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes Ejemplos. Sin embargo, ha de entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y se pretende solo que sugieran un procedimiento de puesta en práctica de la invención. Los especialistas en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una serie de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede efectuarse exitosamente mediante modificaciones evidentes para los especialistas en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la materia distintos de los descritos y/o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria o conocidas en la materia tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

**[0167]** En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de suministradores comerciales tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, o TCI, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indicara otra cosa.

**[0168]** Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se afirme otra cosa) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos por jeringuilla. El material de vidrio se secó en estufa y/o se secó con calor.

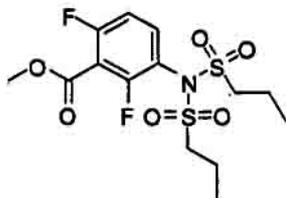
**[0169]** La purificación por cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters) o en un sistema de purificación Teledyne Isco Combiflash que usa cartuchos de gel de sílice preempaquetados. Se registraron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H en un instrumento Varian operativo a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H en disoluciones de CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>OD, D<sub>2</sub>O, DMSO-d<sub>6</sub> o acetona d<sub>6</sub> (reseñados en ppm) usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual (CDCl<sub>3</sub>: 7,25 ppm; CD<sub>3</sub>OD: 3,31 ppm; D<sub>2</sub>O: 4,79 ppm; DMSO-d<sub>6</sub>: 2,50 ppm; acetona-d<sub>6</sub>: 2,05 ppm) como patrón estándar. Cuando se reseñan las multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), qn (quintuplete), sx (sextuplete), m (multiplete), a (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se reseñan en hercios (Hz).

**Ejemplo A**Protocolo de ensayo de  $Cl_{50}$  de B-Raf

**[0170]** La actividad de la proteína B-Raf recombinante humana puede valorarse *in vitro* mediante el ensayo de la incorporación de fosfato radiomarcado a MAP cinasa (MEK) recombinante, un sustrato fisiológico conocido de B-Raf, según los documentos US 2004/0127496 y WO 03/022840. Se obtiene proteína B-Raf recombinante humana catalíticamente activa mediante purificación a partir de células de insecto sf9 infectadas con un vector de expresión de baculovirus recombinante de B-Raf humana.

**[0171]** Se estimó la actividad/inhibición de V600E completa de B-Raf midiendo la incorporación de fosfato radiomarcado de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  a MEK de tipo silvestre modificada con FSBA. Las mezclas de ensayo de 30  $\mu\text{l}$  contenían Na-Pipes 25 mM, pH 7,2, KCl 100 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM,  $\beta$ -glicerofosfato 5 mM, vanadiato de sodio 100  $\mu\text{M}$ , ATP 4  $\mu\text{M}$ ,  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  500 nCi, FSBA-MEK 1  $\mu\text{M}$  y V600E completa de B-Raf 20 nM. Las incubaciones se llevaron a cabo a 22  $^\circ\text{C}$  en una placa Costar 3365 (Corning). Antes del ensayo, se preincubaron conjuntamente B-Raf y FSBA-MEK en tampón de ensayo a 1,5x (20  $\mu\text{l}$  de 30 nM y 1,5  $\mu\text{M}$ , respectivamente) durante 15 minutos, y se inició el ensayo mediante la adición de 10  $\mu\text{l}$  de ATP 10  $\mu\text{M}$ . Después de la incubación de 60 minutos, se inactivaron las mezclas de ensayo mediante la adición de 100  $\mu\text{l}$  de TCA al 25 %, se mezcló la placa en un agitador giratorio durante 1 minuto y se capturó el producto en una placa de filtro Perkin-Elmer GF/B usando un Tomtec Mach III Harvester. Después de sellar el fondo de la placa, se añadieron 35  $\mu\text{l}$  de cóctel de centelleo Bio-Safe II (Research Products International) a cada pocillo, se selló la parte superior de la placa y se sometió a recuento en un Topcount NXT (Packard).

**[0172]** Se ensayaron los compuestos de los Ejemplos 1-42 en el ensayo anterior y se encontró que tenían una  $Cl_{50}$  de menos de 1  $\mu\text{M}$ .

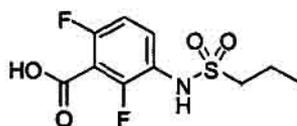
**Ejemplo de referencia B****[0173]**2,6-Difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo

**[0174]** Etapa A: Se cargó un matraz de 1 l con ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico (17,0 g, 83,7 mmol) y MeOH (170 ml, 0,5 M). Se dispuso el matraz en un baño de agua fría y se unió al matraz un embudo de adición cargado con una disolución de trimetilsililo ("TMS")-diazometano 2 M en hexanos (209 ml, 419 mmol). Se añadió lentamente la disolución de TMS-diazometano al matraz de reacción durante el transcurso de 2 horas. Se requirió un gran exceso de reactivo para que la reacción alcanzara la terminación, determinada por la detención del desprendimiento de  $\text{N}_2$  tras la adición adicional de reactivo. Se retiraron los productos volátiles a vacío, proporcionando 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo en forma de un sólido (18,2 g, 99 %). Se llevó directamente el material a la etapa B.

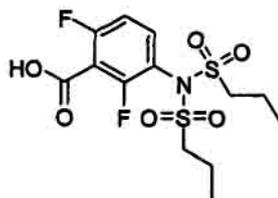
**[0175]** Etapa B: Se añadió Pd al 10 % (en peso) sobre carbono activado (4,46 g, 4,19 mmol) a un matraz de 1 l cargado con 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo (18,2 g, 83,8 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió EtOH (350 ml, 0,25 M) y se pasó entonces  $\text{H}_2$  a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción bajo dos bombonas de  $\text{H}_2$  durante una noche. El día siguiente, se volvió a purgar la mezcla de reacción con bombonas de  $\text{H}_2$  reciente y se agitó durante 4 horas adicionales. Tras el consumo del material de partida y la hidroxilamina intermedia, determinado mediante cromatografía en capa fina ("TLC"), se purgó  $\text{N}_2$  gaseoso a través de la mezcla de reacción. Se filtró entonces la mezcla a través de un papel de filtro de microfibras de vidrio ("GF/F") dos veces. Se retiraron los productos volátiles, proporcionando 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo en forma de un aceite (15,66 g, 99 %). Se llevó directamente el material a la siguiente etapa.

**[0176]** Etapa C: Se añadió lentamente cloruro de propano-1-sulfonilo (23,46 ml, 209,3 mmol) a una disolución de 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (15,66 g, 83,7 mmol) y trietilamina (35,00 ml, 251,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (175 ml, 0,5 M) mantenida en un baño de agua fría. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml) y se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 X 300 ml) y salmuera (200 ml), se secó entonces ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró hasta un aceite. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna, eluyendo con 15 % de acetato de etilo/hexanos. Se trituraron las fracciones aisladas con hexanos, proporcionando 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo en forma de un sólido (24,4 g, 73 % de rendimiento para 3 etapas).  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52-7,45 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 6H). *m/z* (APCI-neg) M-( $\text{SO}_2\text{Pr}$ )

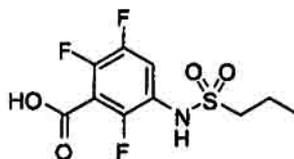
= 292,2.

**Ejemplo C****[0177]**5 Ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

**[0178]** Se añadió una disolución acuosa de NaOH 1 N (150 ml, 150 mmol) a una disolución de 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo (20,0 g, 50,1 mmol) en THF/MeOH 4: 1 (250 ml, 0,2 M). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron la mayoría de disolventes orgánicos a vacío (temperatura del baño de agua: 35 °C). Se añadió lentamente HCl 1N (150 ml) a la mezcla y se filtró y aclaró el sólido resultante con agua (4 X 50 ml). Se lavó entonces el material con Et<sub>2</sub>O (4 X 15 ml), dando ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico en forma de un sólido (10,7 g, 77 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,74 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H). *m/z* (APCI-neg) M-1 = 278,0.

**Ejemplo de referencia D**15 **[0179]**Ácido 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoico

**[0180]** Se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (1,225 ml, 10,92 mmol) a una mezcla de ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico (0,573 g, 3,310 mmol), trietilamina (2,030 ml, 14,56 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 ml, 0,2 M) enfriada a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se repartió entonces la mezcla entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y acetato de etilo (75 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y se acidificó entonces con HCl concentrado a un pH de aproximadamente 1. Se extrajo la fase acuosa acidificada con acetato de etilo (2 X 50 ml) y se secaron los extractos combinados de acetato de etilo (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se trituró el residuo resultante con hexanos, proporcionando ácido 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoico en forma de un sólido (0,948 g, 74 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 4H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 6H). *m/z* (APCI-neg) M- (SO<sub>2</sub>Pr) = 278,1.

**Ejemplo E****[0181]**

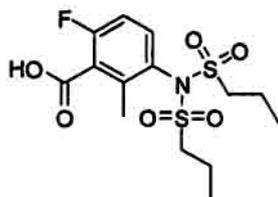
30

Ácido 2,3,6-trifluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico

**[0182]** Se preparó ácido 2,3,6-trifluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico (al 8,5 %) según el procedimiento general del Ejemplo D, sustituyendo el ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico por ácido 3-amino-2,5,6-trifluorobenzoico.

**Ejemplo de referencia F**

[0183]

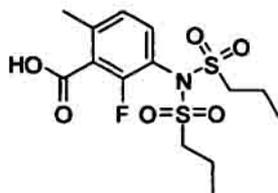


Ácido 6-fluoro-2-metil-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico

- 5 [0184] Se preparó ácido 6-fluoro-2-metil-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico (al 11 %) según el procedimiento general del Ejemplo D, sustituyendo el ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico por ácido 3-amino-6-fluoro-2-metilbenzoico.

**Ejemplo G**

[0185]

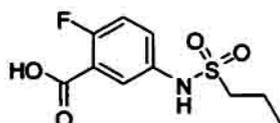


- 10 Ácido 2-fluoro-6-metil-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico

[0186] Se preparó ácido 2-fluoro-6-metil-3-(N-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoico (al 3 %) según el procedimiento general del Ejemplo D, sustituyendo el ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico por ácido 3-amino-2-fluoro-6-metilbenzoico.

**Ejemplo H**

- 15 [0187]

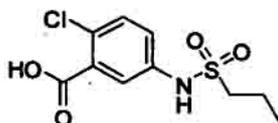


Ácido 2-fluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico

- 20 [0188] Se disolvió cloruro de propano-1-sulfonyl (0,0871 ml, 0,774 mmol) en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (1,65 ml, 1,55 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió ácido 5-amino-2-fluorobenzoico (0,100 g, 0,645 mmol) y se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió de nuevo cloruro de propano-1-sulfonyl (0,0871 ml, 0,774 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante otra hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se llevó a pH 10 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % y se extrajo con DCM (x2). Se llevó entonces la mezcla de reacción a pH 2 con HCl 1 N, se extrajo con DCM (3x) y se concentró hasta un sólido, el ácido 2-fluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico (al 29 %).

25 **Ejemplo I**

[0189]

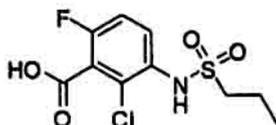


Ácido 2-cloro-5-(propilsulfonamido)benzoico

**[0190]** Se preparó ácido 2-cloro-5-(propilsulfonamido)benzoico (al 14 %) según el procedimiento general para el Ejemplo H, sustituyendo el ácido 5-amino-2-fluorobenzoico por ácido 5-amino-2-clorobenzoico.

**Ejemplo J**

5 **[0191]**

Ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

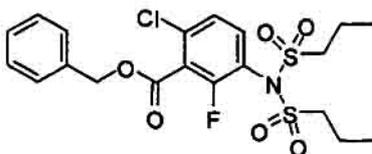
10 **[0192]** Etapa A: Se disolvió ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico (2,00 g, 11,5 mmol) en ácido sulfúrico (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido nítrico (0,529 ml, 12,6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo la porción acuosa con DCM (3 X), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un sólido, el ácido 2-cloro-6-fluoro-3-nitrobenzoico (al 97 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **[0193]** Etapa B: Se incorporaron ácido 2-cloro-6-fluoro-3-nitrobenzoico (0,100 g, 0,455 mmol) y Zn en polvo (0,298 g, 4,55 mmol) a tetrahidrofurano (4 ml) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se concentró hasta un sólido y se disolvió en agua. Se ajustó el pH a 2 con HCl 1 N y se extrajo la porción acuosa con DCM (3 X). Se secó la porción orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un sólido, el ácido 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoico (al 49 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **[0194]** Etapa C: Se preparó ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (al 13 %) según el procedimiento general del Ejemplo H, sustituyendo el ácido 5-amino-2-fluorobenzoico por ácido 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoico.

**Ejemplo de referencia K**

**[0195]**



25 6-Cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo

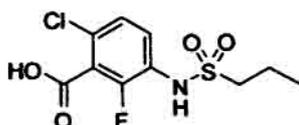
30 **[0196]** Etapa A: Se cargó un matraz secado a la llama equipado con una barra agitadora y un tapón de caucho con 4-cloro-2-fluoroanilina (5,00 g, 34,35 mmol) y THF seco (170 ml). Se enfrió esta disolución a -78 °C y se añadió entonces n-BuLi (14,7 ml, 1,07 eq. de disolución 2,5 M en hexanos) durante un periodo de 15 minutos. Se agitó esta mezcla a -78 °C durante 20 minutos y se añadió entonces lentamente una disolución en THF (25 ml) de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (7,76 g, 1,05 eq.) (durante un periodo de 10 minutos) a la mezcla de reacción. Se agitó ésta durante 1 hora y se añadió entonces lentamente n-BuLi 2,5 M en hexano (15,11 ml, 1.1 eq.). Después de dejar calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se enfrió de nuevo la mezcla a -78 °C. Se añadió lentamente un tercer lote de n-BuLi (15,66 ml, 1,14 eq.) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 75 minutos. Se añadió entonces lentamente cloroformiato de bencilo (7,40 g, 1,2 eq.) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 hora. Se retiró entonces el baño de enfriamiento. Se dejó calentar la mezcla durante 30 minutos y se inactivó entonces con agua (70 ml) y HCl concentrado (25 ml). Se dejó seguir calentando la mezcla hasta temperatura ambiente. Se extrajo entonces la muestra con AcOEt. Se lavaron los extractos dos veces con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una vez con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se procesó rápidamente el residuo resultante en un 65 Biotage (30 % de acetato de etilo/hexano), produciendo 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de bencilo (4,3 g, 45 %) en forma de un aceite. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,37-7,48 (m, 5H), 7,07 (dd, 1H, J = 8, 2), 6,87 (t, 1H, J = 8), 5,61 (s a, 2H), 5,40 (s, 2H).

40 **[0197]** Etapa B: Se disolvió 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de bencilo (4,3 g, 15,37 mmol) en diclorometano seco (270 ml). Se añadió trietilamina (5,36 ml, 2.5 eq.) y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió entonces cloruro de

5 propano-1-sulfonilo (3,63 ml, 32,3 mmol, 2,1 eq.) por jeringuilla dando como resultado un precipitado. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se consumió el material de partida, como se determina por TLC (hexano: acetato de etilo 3: 1). Se diluyó entonces la mezcla con diclorometano (200 ml), se lavó con HCl acuoso 2 M (2 X 100 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo resultante en un sistema de cromatografía 65 Biotage (40 % de acetato de etilo/hexano), produciendo 6-cloro-2-fluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (5,5 g, 72 %) en forma de un aceite que solidificó lentamente tras reposo. RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,28-7,45 (m, 7H), 5,42 (s, 2H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 1,08 (t, 6H, J = 8).

### Ejemplo L

10 [0198]

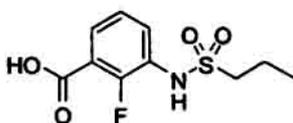


#### Ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

15 [0199] Se disolvió 6-cloro-2-fluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (5,4 g, 10,98 mmol) en THF (100 ml) y KOH acuoso 1 M (100 ml). Se calentó a reflujo esta mezcla durante 16 horas y se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente. Se acidificó entonces la mezcla a pH 2 con HCl acuoso 2 M y se extrajo con AcOEt (2 X). Se lavaron los extractos con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un sólido que se trituró con hexanos/éter, dando ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (2,2 g, 68 %) en forma de un sólido. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,93 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J = 8), 7,38 (dd, 1H, J = 8, 2), 3,11-3,16 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 8).

20 Ejemplo M

[0200]

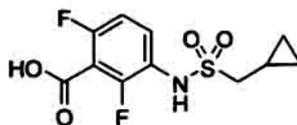


#### Ácido 2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

25 [0201] Se disolvió ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (0,5 g, 1,69 mmol) en metanol (15 ml) y se añadió catalizador de Pearlman (un equivalente en peso, 0,5 g, de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 % sobre carbono, 50 % en peso de agua). Se sometió esta mezcla a una bombona de hidrógeno durante 3 horas y se filtró entonces a través de papel de filtro GF/F. Se concentró el filtrado hasta ácido 2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (396 mg, 90 %) en forma de un sólido. EM (M-H + ) 262. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J = 8), 3,10 (t, 2H, J = 8), 1,69-1,80 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 8).

30 Ejemplo N

[0202]



#### Ácido 3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico

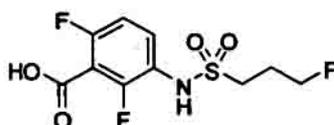
35 [0203] Etapa A: Se añadió cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (1,27 g, 8,20 mmol) a una mezcla de ácido 3-amino-2,6-difluorobenzoico (0,430 g, 2,48 mmol), trietilamina (1,52 ml, 10,9 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml, 0,2 M) enfriada a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se repartió entonces la mezcla entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (75 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml) y se acidificó entonces a pH 1 con HCl concentrado. Se extrajo la fase acuosa acidificada dos veces con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secaron los extractos combinados de acetato de etilo (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se

concentraron, proporcionando ácido 3-(1-ciclopropil-*N*-(ciclopropilmetilsulfonyl)metilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico bruto (380 mg, 37 %).

5 **[0204]** Etapa B: Se añadió una disolución de NaOH 1 N (2,78 ml, 2,78 mmol) a una disolución de ácido 3-(1-ciclopropil-*N*-(ciclopropilmetilsulfonyl)metilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico (380 mg, 0,928 mmol) en THF/MeOH 4:1 (5 ml, 0,2 M). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se retiraron la mayoría de disolventes orgánicos. Se añadió lentamente HCl 1 N (3 ml) a la mezcla para acidificar a pH 1. Se extrajo la fase acuosa acidificada con acetato de etilo (75 ml). Se lavó el extracto de acetato de etilo con agua (2 X 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La trituración del residuo con Et<sub>2</sub>O proporcionó ácido 3-(ciclopropilmetilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico en forma de un sólido (139 mg, 51 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,76 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 3,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,10-0,99 (m, 1H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,36-0,31 (m, 2H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 289,9.

### Ejemplo O

**[0205]**



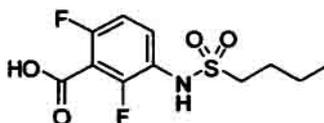
15 Ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

**[0206]** Se preparó 2,6-difluoro-3-(*N*-(3-fluoropropilsulfonyl)-3-fluoropropilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general del Ejemplo B, sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonyl por cloruro de 3-fluoropropilsulfonyl. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,05-7,99 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89-3,74 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 4H).

20 **[0207]** Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general del Ejemplo C, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(*N*-(3-fluoropropilsulfonyl)-3-fluoropropilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,05 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,39 (sx, 2H), 0,87 (t, 3H).

### Ejemplo P

25 **[0208]**



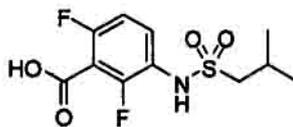
Ácido 3-(butilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico

30 **[0209]** Se preparó 2,6-difluoro-3-(*N*-(butilsulfonyl)butilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general del Ejemplo B, sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonyl por cloruro de butano-1-sulfonyl. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99-7,94 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74-3,62 (m, 4H), 1,81-1,68 (m, 4H), 1,42 (sx, 4H), 0,89 (t, 6H).

35 **[0210]** Se preparó ácido 3-(butilsulfonamido)-2,6-difluorobenzoico según el procedimiento general del Ejemplo C, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(*N*-(butilsulfonyl)butilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,05 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,39 (sx, 2H), 0,87 (t, 3H).

### Ejemplo Q

**[0211]**



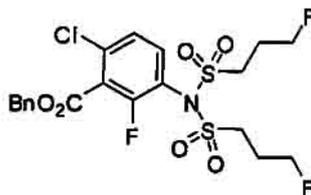
Ácido 2,6-difluoro-3-(2-metilpropilsulfonamido)benzoico

5 [0212] Se preparó 2,6-difluoro-3-(*N*-(2-metilpropilsulfonyl)-2-metilpropilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general del Ejemplo B, sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonyl por cloruro de 2-metilpropilsulfonyl. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 428,4.

[0213] Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(2-metilpropilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general del Ejemplo C, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(*N*-(2-metilpropilsulfonyl)-2-metilpropilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,01 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 3,02 (d, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,03 (d, 6H); *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 294,3.

10 **Ejemplo de referencia R**

[0214]

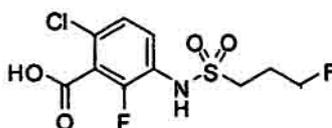


6-Cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-*N*-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo

15 [0215] Se preparó 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-*N*-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (al 92 %) según el procedimiento general del Ejemplo K, etapa B, sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonyl por cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonyl.

**Ejemplo S**

[0216]

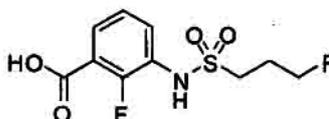


20 Ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

[0217] Se preparó ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico (al 71 %) según el procedimiento general del Ejemplo L, sustituyendo el 6-cloro-2-fluoro-3-(*N*-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo por 6-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-*N*-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo.

**Ejemplo T**

25 [0218]



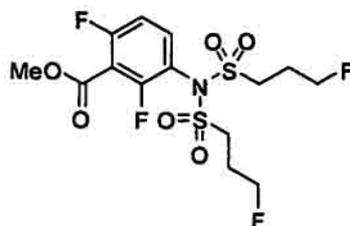
Ácido 2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

[0219] Se preparó ácido 2-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico (al 81 %) según el procedimiento general del Ejemplo M, sustituyendo el ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 6-cloro-2-

fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico.

### Ejemplo de referencia U

[0220]

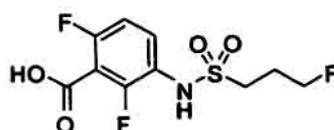


#### 5 2,6-Difluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo

[0221] Se añadió lentamente cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (14,3 ml, 129 mmol) a una disolución de 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (24,1 g, 129 mmol) y piridina (31,2 ml, 386 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (360 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante más de 2 días a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno. Se lavó entonces la mezcla de reacción con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, HCl 1 N y salmuera, se secó entonces (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta un aceite, dando 2,6-difluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo (38,1 g). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) 7,69 (dt, 1H), 7,00 (dt, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,56 (dd, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 2H).

### Ejemplo V

[0222]

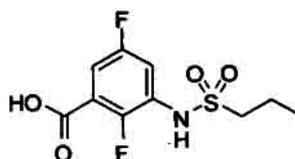


#### 15 Ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

[0223] Se disolvió 2,6-difluoro-3-(N-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato (38 g, 120 mmol) en THF/MeOH 5: 2 (250 ml) y se añadió una disolución de hidróxido de litio (8,77g, 366 mmol) en agua (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se retiró entonces la mayoría de disolventes orgánicos a vacío. Se añadió lentamente HCl 2,5 N (500 ml) a la mezcla, se filtró el sólido resultante y se aclaró con éter frío, dando ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoico en forma de un sólido (29,3 g, 81 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 9,85 (s, 1H), 7,54 (dt, 1H), 7,21 (dt, 1H), 4,54 (td, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H).

### Ejemplo W

[0224]



#### 30 Ácido 2,5-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

[0225] Etapa A: Se disolvió ácido 2,5-difluorobenzoico (2,01 g, 9,90 mmol, 31,3 % de rendimiento) en ácido sulfúrico concentrado (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido nítrico (1,46 ml, 34,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la disolución con DCM (3 X), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (hexanos: 1 % de HCOOH/AcOEt 1: 1), dando ácido 2,5-difluoro-3-nitrobenzoico (2,01 g, 31,3 %) en forma de un sólido.

[0226] Etapa B: Se disolvió ácido 2,5-difluoro-3-nitrobenzoico (2,00 g, 9,847 mmol) en MeOH (60 ml). Se

añadió TMSCI (6,220 ml, 49,24 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción aproximadamente hasta 20 ml y se filtraron y secaron los cristales producidos a alto vacío, proporcionando 2,5-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo (1,55 g, 72,4 %) en forma de un sólido cristalino.

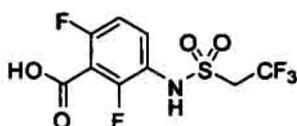
5 **[0227]** Etapa C: Se preparó 3-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo (al 96,5 %) según el procedimiento general del Ejemplo B, etapa B, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo por 2,5-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo.

**[0228]** Etapa D: Se preparó 2,5-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general del Ejemplo B, etapa C, sustituyendo el 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo por 3-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo.

10 **[0229]** Etapa E: Se preparó ácido 2,5-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (al 83,8 %, dos etapas) según el procedimiento general del Ejemplo C, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,5-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,67 (s a, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 3,17-3,21 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 0,95-0,99 (m, 3H); *m/z* (APCIneg) M-1 = 278,1.

## 15 Ejemplo X

### **[0230]**



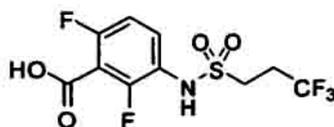
### Ácido 2,6-difluoro-3-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)benzoico

20 **[0231]** Etapa A: Se añadió lentamente cloruro de 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo (459 ml, 4,15 mmol) a una disolución de 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (311 g, 1,66 mmol) y piridina (0,806 ml, 9,97 mmol) en diclorometano (8,92 ml, 139 mmol), aplicando enfriamiento externo usando un baño de acetona y hielo seco. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos y se retiró el baño de hielo seco. Se mantuvo agitando la mezcla de reacción durante otra hora. Se diluyó la mezcla con AcOEt (100 ml), se lavó con agua (2 X 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y entonces se concentró hasta un aceite. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna, eluyendo con 15 % de AcOEt/hexano, proporcionando 2,6-difluoro-3-(2-trifluoroetilsulfonamido)benzoato de metilo en forma de un sólido (513 mg, 92,6 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10-8,01 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

25 **[0232]** Etapa B: Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(2-trifluoroetilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general del Ejemplo C, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(2-trifluoroetilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,08 (s a, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 3,15-3,11 (s, 2H).

## 30 Ejemplo Y

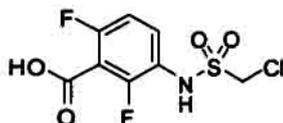
### **[0233]**



### Ácido 2,6-difluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)benzoico

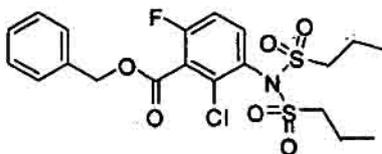
35 **[0234]** Etapa A: Se preparó 2,6-difluoro-3-(*N*-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)-3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general del Ejemplo B, sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonilo por cloruro de 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05-7,99 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89-3,74 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 4H).

40 **[0235]** Etapa B: Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general del Ejemplo C, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(*N*-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)-3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,05 (s a, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H).

**Ejemplo Z****[0236]**Ácido 2,6-difluoro-3-(2-clorometilsulfonamido)benzoico

5 **[0237]** Etapa A: Se preparó 2,6-difluoro-3-(*N*-(2-clorometilsulfonyl)-2-clorometilsulfonamido)benzoato de metilo según el procedimiento general del Ejemplo B, sustituyendo el cloruro de propano-1-sulfonyl por cloruro de 2-clorometilsulfonyl. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08-7,97 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

10 **[0238]** Etapa B: Se preparó ácido 2,6-difluoro-3-(2-clorometilsulfonamido)benzoico según el procedimiento general del Ejemplo C, sustituyendo el 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de metilo por 2,6-difluoro-3-(*N*-(2-clorometilsulfonyl)-2-clorometilsulfonamido)benzoato de metilo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,10 (s a, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 3,19-3,15 (s, 2H).

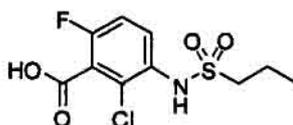
**Ejemplo de referencia AB****[0239]**

15

2-Cloro-6-fluoro-3-(*N*-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo

**[0240]** Etapa A: Se preparó 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (al 56 %) según el procedimiento general del Ejemplo K, sustituyendo la 4-cloro-2-fluoroanilina por 2-cloro-4-fluoroanilina. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,48-7,32 (m, 5H), 7,11-7,05 (t, 1H), 6,94-6,89 (c, 1H), 5,53-5,49 (s, 2H), 5,41-5,39 (s, 2H).

20 **[0241]** Etapa B: Se disolvió 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de bencilo (330 mg, 1,2 mmol) en diclorometano seco (11,8 ml). Se añadió trietilamina (0,494 ml, 3,54 mmol) y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió entonces cloruro de propano-1-sulfonyl (0,332 ml, 2,95 mmol) por jeringuilla. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano (11 ml) y se lavó con agua (2 X 50 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se aplicó directamente el residuo resultante a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (de 5 % a 40 %) de acetato de etilo-hexanos, proporcionando 2-cloro-6-fluoro-3-(*N*-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (413 mg, 0,840 mmol, 71,1 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00-7,94 (c, 1H), 7,59-7,52 (t, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 5,48-5,44 (s, 2H), 3,80-3,60 (m, 4H), 1,89-1,75 (m, 4H), 1,05-0,98 (t, 6H).

**Ejemplo AC**30 **[0242]**Ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

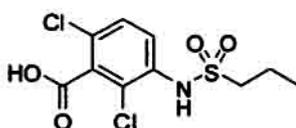
35 **[0243]** Etapa A: Se disolvió 2-cloro-6-fluoro-3-(*N*-(propilsulfonyl)propilsulfonamido)benzoato de bencilo (413,2 mg, 0,840 mmol) en THF (8,4 ml) y LiOH acuoso 2,0 M (1,26 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 16 horas y se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla a pH 0 con HCl 1,0 M (5,0 ml), y se ajustó entonces a pH 4 usando bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la mezcla con AcOEt (2 X). Se lavaron los extractos con agua (2 X) y salmuera (1 X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, proporcionando 2-

cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoato de bencilo (174,5 mg, 0,4523 mmol, 53,9 % de rendimiento). EM (APCI-neg)  $m/z = 384,1$  (M-H).

5 **[0244]** Etapa B: Se disolvió 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoato de bencilo (174,5 mg, 0,4523 mmol) en dioxano: agua 3: 1 (7,5 ml) y se trató con hidróxido de bario (100,7 mg, 0,5879 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 horas y se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla a pH 0 con HCl concentrado. Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, después de lo cual se ajustó el pH a 4 usando bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la mezcla con AcOEt (2 X). Se lavaron los extractos con agua (2 X) y salmuera (1 X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, proporcionando ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (75,7 mg, 0,2560 mmol, 56,6 % de rendimiento). EM (APCI-neg)  $m/z = 293,9$  (M-H).

#### Ejemplo AD

**[0245]**



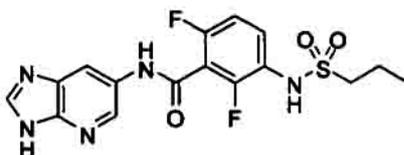
#### Ácido 2,6-dicloro-3-(propilsulfonamido)benzoico

15 **[0246]** Etapa A: Se disolvió ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzoico (2,13 g, 9,03 mmol) en THF: NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado 2: 1 y se enfrió a 0 °C. Se trató la mezcla con cinc (11,8 g, 181 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de papel GF/F aclarando con THF. Se acidificó la mezcla a pH 1 usando HCl 1,0 M y se extrajo con 15 % de 2-propanol: DCM (3 X). Se lavaron los extractos con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron, proporcionando ácido 3-amino-2,6-diclorobenzoico (1,40 g, 6,82 mmol, 75,5 % de rendimiento). EM (APCI-neg)  $m/z = 203,6$  (M-H).

25 **[0247]** Etapa B: Se disolvió ácido 3-amino-2,6-diclorobenzoico (1,40 g, 6,82 mmol) en diclorometano seco (66,7 ml). Se añadió trietilamina (4,09 ml, 29,4 mmol) y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió entonces cloruro de propano-1-sulfonilo (2,48 ml, 22 mmol) por jeringuilla. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó con dietiléter. Se lavó la mezcla con NaOH 0,25 M (80 ml) y se acidificó la fase acuosa a pH 1 usando HCl 1,0 M. Se extrajo la fase acuosa con 15 % de 2-propanol: DCM (2 X 300 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, proporcionando ácido 2,6-dicloro-3-(propilsulfonamido)benzoico (1,55 g, 4,96 mmol, 74,4 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,77-9,75 (s, 1H), 7,84-7,80 (d, 1H), 7,71-7,68 (d, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 2H), 1,05-1,03 (m, 3H).

#### Ejemplo 1

**[0248]**



#### 2,6-Difluoro-N-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

35 **[0249]** Etapa A: Se incorporó 2-cloro-3,5-dinitropiridina (6,8 g, 33,41 mmol) a etanol (200 ml) y se añadió entonces lentamente gota a gota una disolución de hidróxido de amonio (19,5 ml, 167 mmol, 5 eq.), dando como resultado una mezcla/precipitado. Se observó exotermia, de modo que se dispuso la mezcla de reacción en un baño de hielo durante 10 minutos y se retiró entonces. Después de agitar durante aproximadamente 20 minutos, se recogieron los sólidos por filtración y se secaron a vacío. Se obtuvo 3,5-dinitropiridin-2-amina (4,8 g, al 78 %) en forma de un sólido. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (s a, 1H), 9,17-9,18 (m, 1H), 8,95-8,97 (m, 1H), 8,70 (s a, 1H).

45 **[0250]** Etapa B: Se suspendió 3,5-dinitropiridin-2-amina (4,0 g, 21,7 mmol) en metanol (150 ml) y se añadió entonces una disolución acuosa de sulfuro de amonio al 20 % (31,7 ml, 109 mmol, 5 eq.). A medida que la temperatura se elevó a 75 °C durante 30 minutos, resultó una mezcla. Se dejó enfriar la mezcla y se dispuso entonces en un baño de hielo, donde se formó un precipitado. Se recogieron los sólidos mediante filtración,

proporcionando 5-nitropiridin-2,3-diamina (3,4 g, al 100 %) en forma de un sólido. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28-8,29 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 6,99 (s a, 2H), 5,32 (s a, 2H).

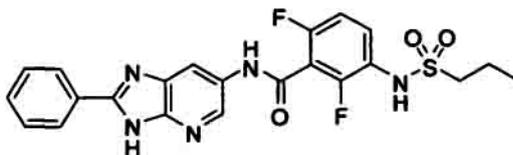
**[0251]** Etapa C: Se disolvió 5-nitropiridin-2,3-diamina (0,050 g, 0,32 mmol) en ácido fórmico (10 ml) y se calentó a 100 °C durante 6 horas. Se diluyó la reacción con agua (10 ml) y se llevó a pH 7 con NaOH 3 N. Se extrajo la porción acuosa con 25 % de alcohol isopropílico ("IPA")/DCM (6 X), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, dando 6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (52 mg, 98 %) en forma de un sólido.

**[0252]** Etapa D: Se incorporó 6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0,026 g, 0,158 mmol) a una suspensión espesa en EtOH. Se añadió Pd/C al 10 % (0,00843 g, 0,00792 mmol) y se burbujeó hidrógeno gaseoso a su través durante 10 minutos. Se agitó la reacción bajo bombona de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la reacción a través de Celite y se concentró el filtrado, dando 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina en forma de un sólido, que se usó sin purificación adicional.

**[0253]** Etapa E: Se combinaron 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina (29 mg, 0,22 mmol), ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (60 mg, 0,22 mmol, 1 eq.), EDCI (46 mg, 0,24 mmol, 1,1 eq.) y 1-hidroxibenzotriazol ("HOBT")·H<sub>2</sub>O (33 mg, 0,22 mmol, 1 eq.) en DMF seca (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con salmuera y se extrajo con acetato de etilo ("AcOEt"; 2 X). Se lavaron los extractos con agua (1 X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante mediante TLC preparativa (placas de 2 X 0,5 mm, 10 % de MeOH/DCM), dando 2,6-difluoro-*N*-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (7,4 mg, 9 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,63 (s a, 1H), 11,03 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 8,43-8,53 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 0,98-1,02 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M + 1 = 394,3.

## Ejemplo 2

### [0254]



### 2,6-Difluoro-*N*-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

**[0255]** Etapa A: Se combinaron 5-nitropiridin-2,3-diamina (100 mg, 0,65 mmol, véase el Ejemplo 1) y ácido benzoico (87 mg, 0,71 mmol, 1,1 eq.) en POCl<sub>3</sub> (5 ml) y se calentaron a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida, se incorporó el residuo resultante a una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 25 % de IPA/DCM (2 X). Se secaron los extractos sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta 6-nitro-2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (67 mg, 43 %) en forma de un sólido. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24-9,27 (m, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,27-8,32 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 239,3.

**[0256]** Etapa B: Se preparó 2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina (al 71 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa D, sustituyendo la 6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina por 6-nitro-2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, y se llevó adelante a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[0257]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 10 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,61 y 13,17 (singletes anchos, 1H), 11,17 y 11,07 (singletes anchos, 1H), 9,84 (s a, 1H), 8,42-8,57 (m, 2H), 8,17-8,26 (m, 2H), 7,53-7,64 (m, 4H), 7,25-7,33 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 470,2, (APCI-pos) M + 1 = 472,1.

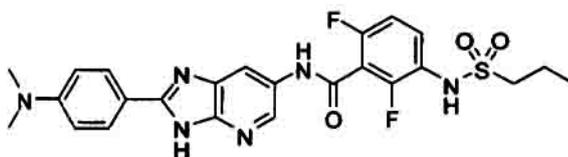
**[0258]** Etapa D: Formación alternativa de 2,6-difluoro-*N*-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida: Se incorporó un vial de reacción que contenía 2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina (5,3 mg, 0,026 mmol) a tolueno seco (0,25 ml). Se añadió entonces trimetilaluminio (36 ml, 0,075 mmol, 2 M en tolueno) por jeringuilla y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato a esta mezcla y se calentó la mezcla a 90 °C durante 4 horas. Se dejó agitar entonces la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó entonces la mezcla con tartrato de sodio y potasio acuoso al 30 %, se extrajo con AcOEt (2 X), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta 2,6-difluoro-*N*-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzamida bruta. *m/z* (APCI-neg) M-1 = 470,1 (M-SO<sub>2</sub>Pr), (APCI-pos) M + 1 = 577,9. Se disolvió entonces el producto bruto en metanol (0,5 ml) y se añadió carbonato de potasio acuoso 2 M (0,5 ml). Se calentó la mezcla a 60 °C durante 4 horas y se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó entonces la mezcla con AcOEt (5 ml), se lavó con

disolución acuosa de ácido cítrico al 10 %, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, dando 2,6-difluoro-*N*-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida. (APCI-pos)  $M + 1 = 472,1$ .

5 **[0259]** Etapa E: Formación alternativa de 2,6-difluoro-*N*-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzamida según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina y el ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico por ácido 2,6-difluoro-3-(*N*-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoico. (APCI-neg)  $M-1 = 470,1$  ( $M-SO_2Pr$ ), (APCI-pos)  $M + 1 = 577,9$ . Se incorporó entonces este material a metanol (0,5 ml) y carbonato de potasio acuoso 2 M (0,5 ml) y se calentó la mezcla a 60 °C durante 3 horas. Se diluyó entonces la mezcla con AcOEt, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, se secó y se concentró, dando 2,6-difluoro-*N*-(2-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida. (APCI-pos)  $M + 1 = 472,1$ .

### Ejemplo 3

#### [0260]



15 *N*-(2-(4-(Dimetilamino)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

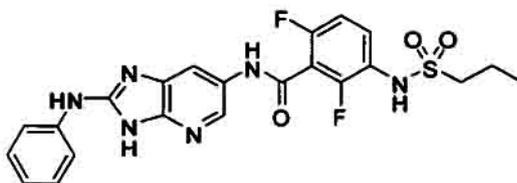
**[0261]** Etapa A: Se preparó *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina (al 97 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-(dimetilamino)benzoico.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 284,3$ .

20 **[0262]** Etapa B: Se agitaron *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina (155 mg, 0,55 mmol) en etanol (10 ml) y agua (3 ml), Fe (122 mg, 2,19 mmol) y  $NH_4Cl$  (293 mg, 5,47 mmol) a 80 °C durante 4 horas. Se enfrió entonces la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con 20 % de MeOH en  $CH_2Cl_2$ . Se filtró entonces la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se concentró. Se usó la mezcla en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 254,3$ .

25 **[0263]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(4-(dimetilamino)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 26 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-(dimetilamino)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 515,5$ .

### Ejemplo 4

#### [0264]



30

2,6-Difluoro-*N*-(2-(fenilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

35 **[0265]** Etapa A: Se cargó un vial de centelleo con 5-nitropiridin-2,3-diamina (44 mg, 0,285 mmol), fenilsotiocianato (250  $\mu$ l, 2,09 mmol) y THF (5 ml). Se selló el recipiente de reacción y se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Se enfrió entonces el recipiente a temperatura ambiente y se añadió PS-carbodiimida (1,25 mmol/g; 1,20 g, 1,50 mmol). Se volvió a sellar el recipiente y se calentó a 70 °C durante 24 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de papel GF/F y se aclararon los sólidos con  $CH_2Cl_2$  y MeOH en exceso alternadamente. Se concentró el filtrado a vacío y se trituró el residuo con 5 % de MeOH/ $CH_2Cl_2$ , proporcionando 6-nitro-*N*-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina.

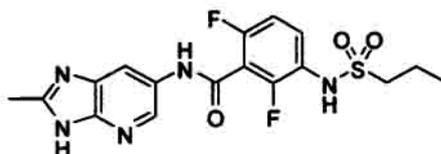
40 **[0266]** Etapa B: Se preparó *N*<sup>2</sup>-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2,6-diamina según el Ejemplo 1, etapa D, sustituyendo la 6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina por 6-nitro-*N*-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina.

**[0267]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-(fenilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-

(propilsulfonamido)benzamida según el Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por *N*<sup>2</sup>-fenil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2,6-diamina. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (s a, 1H), 7,70-7,56 (m, 4H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,4 Hz, 3H). *m/z* (APCI-pos) M + 1 = 487,1.

## 5 Ejemplo 5

### [0268]



### 2,6-Difluoro-*N*-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

10 [0269] Etapa A: Se cargó un vial de reacción Biotage Microwave de 10-20 ml con 5-nitropiridin-2,3-diamina (85 mg, 0,55 mmol, Ejemplo 1, etapa B) y ácido acético (5 ml). Se sometió esta mezcla a irradiación de microondas a 175 °C durante 75 minutos y se vertió entonces en una disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). Se extrajo la disolución con 25 % de IPA/DCM (2 X) y se secaron los extractos sobre sulfato de sodio. Se concentraron los extractos hasta un sólido, 2-metil-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (85 mg, 87 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,43 (s a, 1H), 9,15-9,17 (m, 1H), 8,67-8,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 177,1.

15 [0270] Etapa B: Se preparó 2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina (al 87 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa D, sustituyendo la 6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina por 2-metil-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.

20 [0271] Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 19 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,82, 12,42 (singletes anchos, 1H), 10,93-11,10 (m, 1H), 9,80 (s a, 1H), 8,21-8,46 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 3,08-3,19 (m, 3H), 1,72-1,83 (m, 2H), 0,96-1,03 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 408,1, (APCI-pos) M + 1 = 410,1.

## Ejemplo 6

### [0272]



25 2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-*N*-(2-(piridin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)benzamida

30 [0273] Etapa A: Se cargó un vial de reacción Biotage Microwave de 2 – 5 ml con 5-nitropiridin-2,3-diamina (100 mg, 0,65 mmol), ácido isonicotínico (80 mg, 0,65 mmol, 1 eq.) y fosfito de trifenilo (204 μl, 0,78 mmol, 1,2 eq.) en piridina (3 ml). Se calentó esta mezcla en microondas a 200 °C durante 15 minutos y se concentró entonces a presión reducida. La TLC preparativa del material resultante (placas de 4 X 1,0 mm, 100 % de AcOEt como eluyente) proporcionó 6-nitro-2-(piridin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (40 mg, 25 %) en forma de un sólido. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,30-9,31 (m, 1H), 8,91-8,94 (m a, 1H), 8,83-8,88 (m a, 2H), 8,18-8,21 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 240,4, (APCI-pos) M + 1 = 242,2.

35 [0274] Etapa B: Se preparó 2-(piridin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina (al 50 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa D (usando 1 equivalente en peso de Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 % como catalizador), sustituyendo la 6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina por 6-nitro-2-(piridin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.

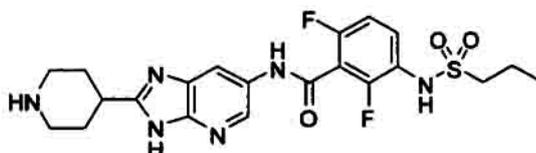
40 [0275] Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-*N*-(2-(piridin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)benzamida (al 35 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(piridin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,19 (s a, 1H), 9,83 (s a, 1H), 8,76-8,83 (m, 2H), 8,52-8,61 (m a, 2H), 8,09-8,16 (m a, 2H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 471,2, (APCI-pos) M + 1 = 473,1.

**Ejemplo 7****[0276]**2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida

5 **[0277]** Etapa A: Se preparó 6-nitro-2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 20 %) según el Ejemplo 6, etapa A, sustituyendo el ácido isonicotínico por ácido nicotínico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,43-9,45 (m, 1H), 9,27-9,29 (m, 1H), 8,90 (s a, 1H), 8,78-8,82 (m, 1H), 8,59-8,63 (m, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 240,4.

10 **[0278]** Etapa B: Se preparó 2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina (al 61 %) según el Ejemplo 6, etapa B, sustituyendo la 6-nitro-2-(piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina por 6-nitro-2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

15 **[0279]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida (al 42 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,81 y 13,37 (singletes anchos, 1H), 11,07-11,22 (m a, 1H), 9,77-9,86 (s a, 1H), 9,34-9,41 (s a, 1H), 8,71-8,74 (m, 1H), 8,45-8,61 (m a, 3H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 471,2, (APCI-pos) M + 1 = 473,1.

**Ejemplo 8****[0280]**2,6-Difluoro-N-(2-(piperidin-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

20 **[0281]** Etapa A: Se preparó 4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (al 34 %) según el procedimiento general del Ejemplo 6, etapa 1, sustituyendo el ácido isonicotínico por ácido 1-(benciloxycarbonil)piperidin-4-carboxílico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,53 (s a, 1H), 9,17-9,21 (m, 1H), 8,70-8,76 (s a, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,05-4,14 (m, 2H), 2,96-3,28 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 2H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 380,4.

25 **[0282]** Etapa B: Se disolvió 4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (80 mg, 0,21 mmol) en metanol (2 ml). Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (237 mg, 1,05 mmol, 5 eq.) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 2 horas. Se dejó enfriar entonces la mezcla a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt y se lavó una vez con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (se formó una emulsión, que se filtró a través de papel de filtro GF/F). Se aislaron los productos orgánicos, se secaron y se concentraron a presión reducida. La TLC preparativa (placas de 2 X 0,5 mm. 10 % de MeOH/DCM como eluyente) proporcionó 4-(6-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (42 mg, 57 %) en forma de un sólido. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70-7,73 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 6,97-7,01 (s a, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 1H), 2,93-3,07 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 350,4, (APCI-pos) M + 1 = 352,1.

30 **[0283]** Etapa C: Se preparó 4-(6-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (al 46 %) según el procedimiento general del Ejemplo A, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 4-(6-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,87 y 12,46 (singletes anchos, 1H), 11,07 y 10,97 (singletes anchos), 9,78-9,83 (s a, 1H), 8,39-8,42 (m, 1H), 8,28 y 8,46 (singletes anchos, 1H), 7,28-7,59 (m, 7H), 5,11 (s, 2H), 4,05-4,14 (m, 2H), 2,96-3,19 (m, 5H), 2,00-2,08 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 4H), 0,96-1,04 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 611,3, (APCI-pos) M + 1 = 613,1.

40 **[0284]** Etapa D: Se disolvió 4-(6-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-

il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (29 mg, 0,047 mmol) en metanol (aproximadamente 1 ml) y se añadió hidróxido de paladio al 20 % (30 mg, 1 eq.). Se hidrogenó la mezcla bajo bombona de hidrógeno durante 1,5 horas. Se filtró la mezcla a través de papel GF/F y se concentró el filtrado hasta 2,6-difluoro-*N*-(2-(piperidin-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (14 mg, 62 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,57 (s muy ancho, 1H), 11,02 (s a, 1H), 8,33-8,49 (m, 3H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 2,87-3,06 (m, 4H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,69-1,94 (m, 4H), 0,95-1,02 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 477,3, (APCI-pos) M + 1 = 479,2.

### Ejemplo 9

[0285]



#### 10 2,6-Difluoro-*N*-(2-(piperidin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0286] Etapa A: Se preparó 3-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (al 27 %) según el procedimiento general del Ejemplo 6, etapa 1, sustituyendo el ácido isonicotínico por ácido 1-(benciloxycarbonil)piperidin-3-carboxílico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,61 (s a, 1H), 9,18-9,21 (m, 1H), 8,71-8,77 (s a, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,25-4,38 (m, 1H), 3,91-4,02 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 1H), 2,93-3,07 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,47-1,60 (m, 2H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 380,4, (APCI-pos) M + 1 = 382,0.

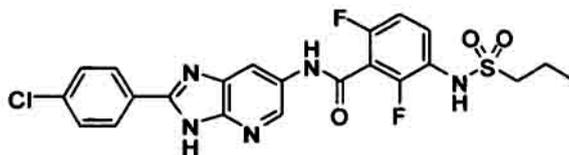
[0287] Etapa B: Se preparó 3-(6-amino-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (al 75 %) según el procedimiento general del Ejemplo 8, etapa B, sustituyendo el 4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo por 3-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. *m/z* (APCI-neg) M-1 = 350,3, (APCI-pos) M + 1 = 352,2.

[0288] Etapa C: Se preparó 3-(6-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (al 25 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 3-(6-amino-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. *m/z* (APCI-neg) M-1 = 611,2, (APCI-pos) M + 1 = 613,1.

[0289] Etapa D: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-(piperidin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 53 %) según el procedimiento general del Ejemplo 8, etapa D, sustituyendo el 4-(6-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo por 3-(6-(2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamido)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,97 (s, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,88-3,06 (m, 4H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,09-2,16 (m, 1H), 1,68-1,82 (m, 4H), 0,95-1,01 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 477,3, (APCI-pos) M + 1 = 479,2.

### Ejemplo 10

[0290]



#### 35 *N*-(2-(4-Clorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0291] Etapa A: Se preparó 2-(4-clorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 49 %) como en el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-clorobenzoico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,25-9,26 (m, 1H), 8,81-8,82 (m, 1H), 8,27-8,32 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 273,3.

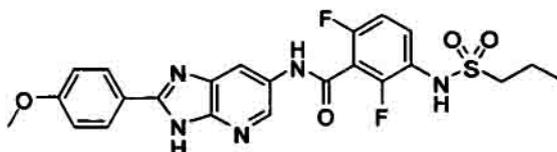
[0292] Etapa B: Se disolvió 2-(4-clorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (50 mg, 0,182 mmol) en THF (2 ml) y se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (2 ml), seguida de cinc en polvo (119 mg, 1,82 mmol, 10 eq.). Se agitó vigorosamente esta mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, cuando la TLC indicó el consumo completo del material de partida. Se filtró entonces la mezcla de reacción a través de papel de filtro GF/F.

Se diluyó el filtrado con agua y se extrajo con AcOEt (con un poco de metanol, 2 X). Se secaron los extractos sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta 2-(4-clorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina (41 mg, al 92 %) en forma de un sólido.

- 5 **[0293]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(4-clorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 20 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-clorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina, RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,67 y 13,25 (singletes anchos, 1H), 11,18 y 11,07 (singletes anchos, 1H), 9,81 (s a, 1H), 8,42-8,56 (m, 2H), 8,16-8,28 (m, 2H), 7,63-7,70 (m a, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 0,98-1,04 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 506,2, 504,2, (APCI-pos) M + 1 = 506,1, 508,1.

## 10 Ejemplo 11

### [0294]



### 2,6-Difluoro-*N*-(2-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

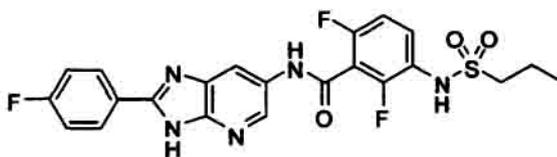
- 15 **[0295]** Etapa A: Se preparó 2-(4-metoxifenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 64 %) como en el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-metoxibenzoico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19-9,22 (m, 1H), 8,72 (s a, 1H), 8,21-8,26 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 3,87 (s, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 269,3.

- 20 **[0296]** Etapa B: Se preparó 2-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina (al 96 %) como en el procedimiento general del Ejemplo 10, etapa B, sustituyendo la 2-(4-clorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina por 2-(4-metoxifenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.

- 25 **[0297]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 22 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,57 (s a, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,08-8,13 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,08-3,14 (m, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,03-1,09 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 500,3, (APCI-pos) M + 1 = 502,1.

## Ejemplo 12

### [0298]

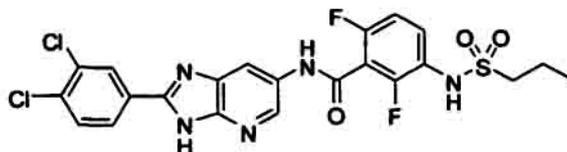


### 2,6-Difluoro-*N*-(2-(4-fluorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

- 30 **[0299]** Etapa A: Se preparó 2-(4-fluorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 30 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-fluorobenzoico. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,17-8,22 (m, 2H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 3H), 7,12-7,18 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 480,2, (APCI-pos) M + 1 = 490,1.

- 35 **[0300]** Etapa B: Se preparó 2-(4-fluorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina (al 59 %) según el Ejemplo 10, etapa B, sustituyendo la 2-(4-clorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina por 2-(4-fluorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.

- 40 **[0301]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-(4-fluorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 30 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-fluorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,17-8,22 (m, 2H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 3H), 7,12-7,18 (m, 1H), 3,10-3,14 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 3H); *m/z* (APCI-neg) M-1 = 480,2, (APCI-pos) M + 1 = 490,1.

**Ejemplo 13****[0302]**

N-(2-(3,4-Diclorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

5 **[0303]** Etapa A: Se preparó 2-(3,4-diclorofenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 3,4-diclorobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 310,1$ .

10 **[0304]** Etapa B: Se preparó 2-(3,4-diclorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 2-(3,4-diclorofenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 280,1$ .

**[0305]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(3,4-diclorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 19 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-(3,4-diclorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 541,3$ .

**Ejemplo 14**15 **[0306]**

2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(2-p-tolil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida

**[0307]** Etapa A: Se preparó 6-nitro-2-p-tolil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 82 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido p-toluico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 255,2$ .

20 **[0308]** Etapa B: Se preparó 2-p-tolil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 6-nitro-2-p-tolil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

25 **[0309]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-*N*-(2-p-tolil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida (al 30 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-p-tolil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 486,5$ .

**Ejemplo 15****[0310]**

N-(2-(4-Bromofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

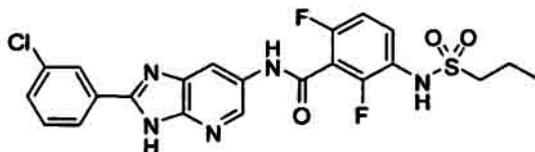
30 **[0311]** Etapa A: Se preparó 2-(4-bromofenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 59 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-bromobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 321$ .

**[0312]** Etapa B: Se preparó 2-(4-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la 2-(4-bromofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina por *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 291$ .

5 **[0313]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(4-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 54 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 552$ .

#### Ejemplo 16

**[0314]**



10 *N*-(2-(3-Clorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

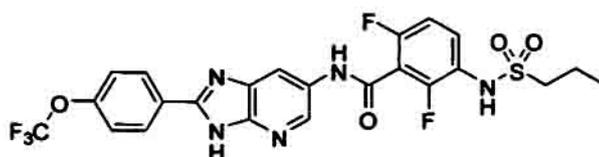
**[0315]** Etapa A: Se preparó 2-(3-clorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 83 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 3-clorobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 275,6$ .

15 **[0316]** Etapa B: Se preparó 2-(3-clorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-(3-clorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 245,6$ .

**[0317]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(3-clorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 18 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 2-(3-clorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 506,9$ .

20 **Ejemplo 17**

**[0318]**



2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-*N*-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)benzamida

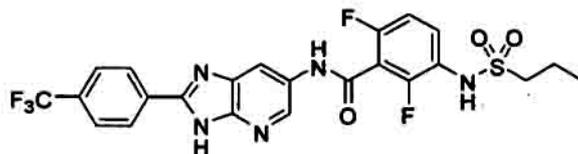
25 **[0319]** Etapa A: Se preparó 6-nitro-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 75 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-trifluorometoxibenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 325,2$ .

**[0320]** Etapa B: Se preparó 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 6-nitro-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 295,2$ .

30 **[0321]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-*N*-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)benzamida (al 28 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 556,5$ .

#### Ejemplo 18

35 **[0322]**



2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida

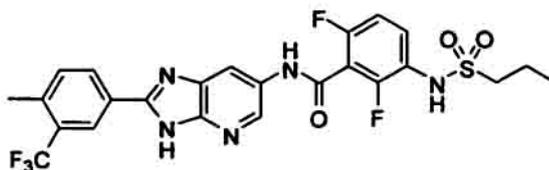
5 **[0323]** Etapa A: Se preparó 6-nitro-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 64 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-trifluorometilbenzoico.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 309,2$ .

**[0324]** Etapa B: Se preparó 2-(4-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 6-nitro-2-(4-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 279,2$ .

10 **[0325]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida (al 27 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-(4-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 540,4$ .

**Ejemplo 19**

**[0326]**



15

2,6-Difluoro-N-(2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

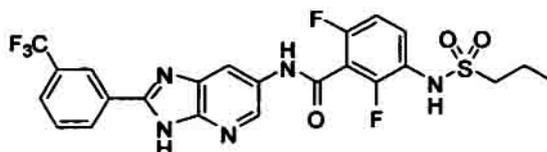
**[0327]** Etapa A: Se preparó 2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 87 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-metil-3-(trifluorometil)benzoico.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 323$ .

20 **[0328]** Etapa B: Se preparó 2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 293$ .

25 **[0329]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-N-(2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 30 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 554$ .

**Ejemplo 20**

**[0330]**



30 2,6-Difluoro-3-(propilsulfonamido)-N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzamida

**[0331]** Etapa A: Se preparó 6-nitro-2-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 78 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 3-(trifluorometil)benzoico.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 309,2$ .

**[0332]** Etapa B: Se preparó 2-(3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento

general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 6-nitro-2-(3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 279,2$ .

- 5 **[0333]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)-*N*-(2-(3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)benzamida (al 27 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 540,4$ .

### Ejemplo 21

**[0334]**



- 10 2,6-Difluoro-*N*-(2-(2-fluorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

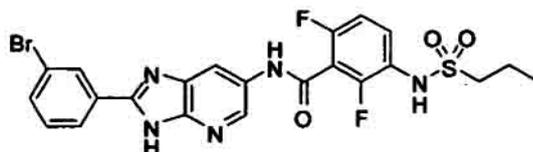
**[0335]** Etapa A: Se preparó 2-(2-fluorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 88 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 2-fluorobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 259,2$ .

- 15 **[0336]** Etapa B: Se preparó 2-(2-fluorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-(2-fluorofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 229,2$ .

**[0337]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-(2-fluorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 43 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(2-fluorofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 490,4$ .

### 20 Ejemplo 22

**[0338]**



*N*-(2-(3-Bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

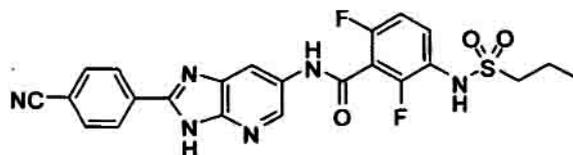
- 25 **[0339]** Etapa A: Se preparó 2-(3-bromofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 71 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 3-bromobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 320,1$ .

**[0340]** Etapa B: Se preparó 2-(3-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-(3-bromofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 290,1$ .

- 30 **[0341]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(3-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 17 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(3-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 551,4$ .

### Ejemplo 23

**[0342]**



N-(2-(4-Cianofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

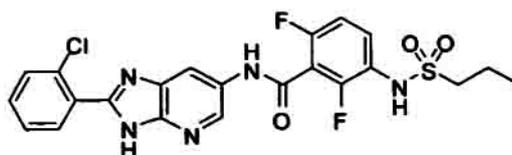
[0343] Etapa A: Se preparó 4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzocitrilo (al 71 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-cianobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 266,2$ .

[0344] Etapa B: Se preparó 4-(6-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzocitrilo según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzocitrilo. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 236,2$ .

[0345] Etapa C: Se preparó *N*-(2-(4-cianofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 21 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 4-(6-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzocitrilo. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 497,4$ .

**Ejemplo 24**

[0346]



N-(2-(2-Clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

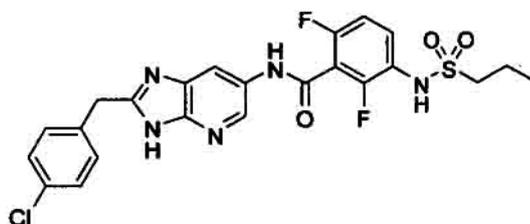
[0347] Etapa A: Se preparó 2-(2-clorofenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 88 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 2-clorobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 275,6$ .

[0348] Etapa B: Se preparó 2-(2-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 2-(2-clorofenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 245,6$ .

[0349] Etapa C: Se preparó *N*-(2-(2-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 32 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-(2-clorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 506,9$ .

**Ejemplo 25**

[0350]



N-(2-(4-Clorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

[0351] Etapa A: Se preparó 2-(4-clorobencil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 99 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-clorofenilbenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 289,7$ .

[0352] Etapa B: Se preparó 2-(4-clorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general

del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-(4-clorobencil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 259,7$ .

5 [0353] Etapa C: Se preparó *N*-(2-(4-clorobencil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 52 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-clorobencil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 520,9$ .

#### Ejemplo 26

[0354]



*N*-(2-(3,5-Difluorobencil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

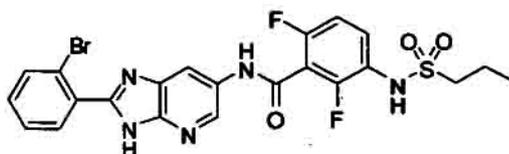
10 [0355] Etapa A: Se preparó 2-(3,5-difluorobencil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 91 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-clorofenilacético. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 291,2$ .

15 [0356] Etapa B: Se preparó 2-(3,5-difluorobencil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-(3,5-difluorobencil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 261,2$ .

[0357] Etapa C: Se preparó *N*-(2-(3,5-difluorobencil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 23 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(3,5-difluorobencil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 522,4$ .

#### Ejemplo 27

20 [0358]



*N*-(2-(2-Bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

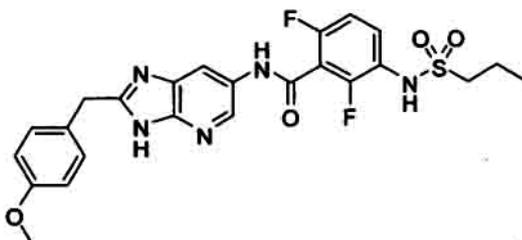
25 [0359] Etapa A: Se preparó 2-(2-bromofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 81 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 2-bromobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 320,1$ .

[0360] Etapa B: Se preparó 2-(2-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-(2-bromofenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 290,1$ .

30 [0361] Etapa C: Se preparó *N*-(2-(2-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 30 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(2-bromofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 551,4$ .

#### Ejemplo 28

[0362]



2,6-Difluoro-N-(2-(4-metoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

5 **[0363]** Etapa A: Se preparó 2-(4-metoxibencil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 90 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 2-bromobenzoico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 285,2$ .

**[0364]** Etapa B: Se preparó 2-(4-metoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 2-(4-metoxibencil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 255,2$ .

10 **[0365]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-N-(2-(4-metoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 47 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-(4-metoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 516,5$ .

**Ejemplo 29**

**[0366]**



15 N-(2-(4-Bromobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

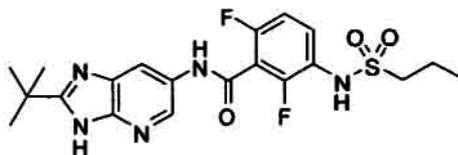
**[0367]** Etapa A: Se preparó 2-(4-bromobencil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 70 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-bromofenilacético. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 334,1$ .

20 **[0368]** Etapa B: Se preparó 2-(4-bromobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 2-(4-bromobencil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 304,2$ .

**[0369]** Etapa C: Se preparó N-(2-(4-bromobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 70 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-(4-bromobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 565,4$ .

25 **Ejemplo 30**

**[0370]**



N-(2-terc-Butil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

**[0371]** Etapa A: Se preparó 2-terc-butyl-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 54 %) según el procedimiento

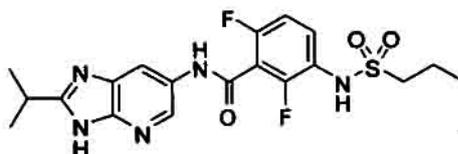
general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido pivalico.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 221,2$ .

**[0372]** Etapa B: Se preparó 2-*tert*-butil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-*tert*-butil-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 191,2$ .

- 5 **[0373]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-*tert*-butil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 33 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-*tert*-butil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 452,4$ .

### Ejemplo 31

**[0374]**



10

2,6-Difluoro-*N*-(2-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

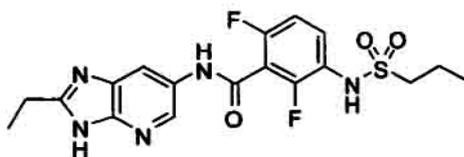
**[0375]** Etapa A: Se preparó 2-isopropil-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 87 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido isobutírico.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 207,2$ .

- 15 **[0376]** Etapa B: Se preparó 2-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-isopropil-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 177,2$ .

**[0377]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 71 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 438,4$ .

### 20 Ejemplo 32

**[0378]**



*N*-(2-Etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

- 25 **[0379]** Etapa A: Se preparó 2-etil-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 80 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido propiónico.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 193,1$ .

**[0380]** Etapa B: Se preparó 2-etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-etil-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 163,1$ .

- 30 **[0381]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 33 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-etil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina.  $m/z$  (CL-EM)  $M + 1 = 424,4$ .

### Ejemplo 33

**[0382]**



N-(2-(3,4-Difluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

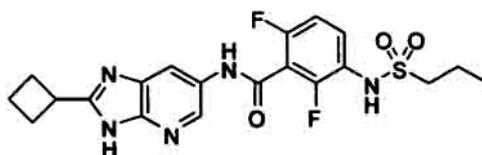
5 **[0383]** Etapa A: Se preparó 2-(3,4-difluorobencil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 82 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 3,4-difluorofenilacético. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 291,2$ .

**[0384]** Etapa B: Se preparó 2-(3,4-difluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 2-(3,4-difluorobencil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 261,2$ .

10 **[0385]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(3,4-difluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 40 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-(3,4-difluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 522,4$ .

**Ejemplo 34**

**[0386]**



15 N-(2-Ciclobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

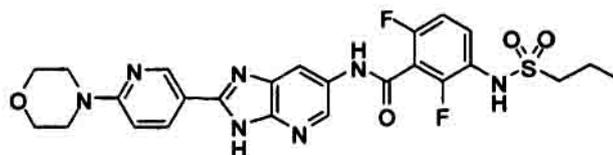
**[0387]** Etapa A: Se preparó 2-ciclopropil-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (al 70 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido ciclobutanocarboxílico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 219,2$ .

20 **[0388]** Etapa B: Se preparó 2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)anilina por 2-ciclopropil-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 189,2$ .

**[0389]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 79 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina por 2-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 450,4$ .

25 **Ejemplo 35**

**[0390]**



2,6-Difluoro-N-(2-(6-morfolinopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

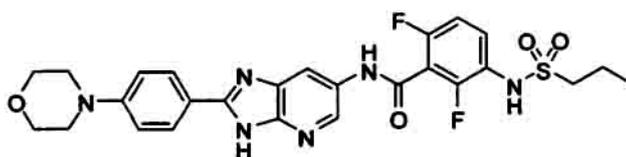
30 **[0391]** Etapa A: Se preparó 4-(5-(6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-il)morfolina (al 99 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 6-morfolinicotínico. *m/z* (CL-EM)  $M + 1 = 327,3$ .

**[0392]** Etapa B: Se preparó 2-(6-morfolinopiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 4-(5-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piridin-2-il)morfolina. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 297,3.

5 **[0393]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-(6-morfolinopiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 8 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(6-morfolinopiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 558,5.

### Ejemplo 36

**[0394]**



10

2,6-Difluoro-*N*-(2-(4-morfolinofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida

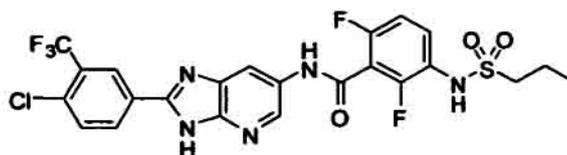
**[0395]** Etapa A: Se preparó 4-(4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)fenil)morfolina (99 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-morfolinobenzoico. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 326,3.

15 **[0396]** Etapa B: Se preparó 2-(4-morfolinofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 4-(4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)fenil)morfolina. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 296,3.

20 **[0397]** Etapa C: Se preparó 2,6-difluoro-*N*-(2-(4-morfolinofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 8 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-morfolinofenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 557,5.

### Ejemplo 37

**[0398]**



*N*-(2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

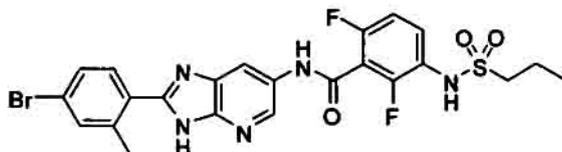
25 **[0399]** Etapa A: Se preparó 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 91 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-cloro-3-trifluorometilbenzoico. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 343,6.

30 **[0400]** Etapa B: Se preparó 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 312,6.

**[0401]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 14 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 574,9.

35 **Ejemplo 38**

**[0402]**



*N*-(2-(4-Bromo-2-metilfenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida

5 **[0403]** Etapa A: Se preparó 2-(4-bromo-2-metilfenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (al 78 %) según el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa A, sustituyendo el ácido benzoico por ácido 4-bromo-2-metilbenzoico. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 334,1.

**[0404]** Etapa B: Se preparó 2-(4-bromo-2-metilfenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina según el procedimiento general del Ejemplo 3, etapa B, sustituyendo la *N,N*-dimetil-4-(6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)anilina por 2-(4-bromo-2-metilfenil)-6-nitro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 304,2.

10 **[0405]** Etapa C: Se preparó *N*-(2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida (al 21 %) según el procedimiento general del Ejemplo 1, etapa E, sustituyendo la 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina por 2-(4-bromo-2-metilfenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-amina. *m/z* (CL-EM) *M* + 1 = 565,4.

**[0406]** Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se prepararon siguiendo los procedimientos anteriores.

Tabla 1

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	EM / RMN
39		2,6-difluoro- <i>N</i> -(2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	MH + 550,1
40		<i>N</i> -(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-6-il)-2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzamida	MH + 516,2
41		2,6-difluoro- <i>N</i> -(2-(3-fluorofenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	MH + 490,1
42		2,6-difluoro- <i>N</i> -(2-(3-metoxifenil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-6-il)-3-(propilsulfonamido)benzamida	MH + 502,2

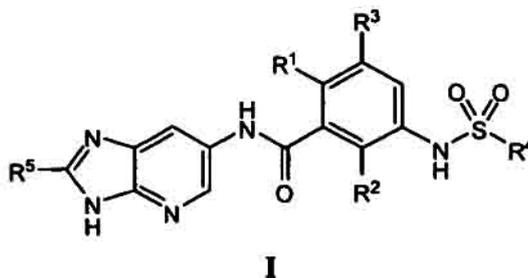
5 **[0407]** Aunque la invención se ha descrito junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes incluidos en el alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Por tanto, la descripción anterior se considera solo ilustrativa de los principios de la invención.

**[0408]** Las palabras “comprender”, “comprendiendo”, “incluir”, “incluyendo” e “incluye”, cuando se usan en

esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, se pretende que especifiquen la presencia de los rasgos, enteros, componentes o etapas indicados, pero no que omitan la presencia o adición de uno o más de otros rasgos, enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la fórmula I:

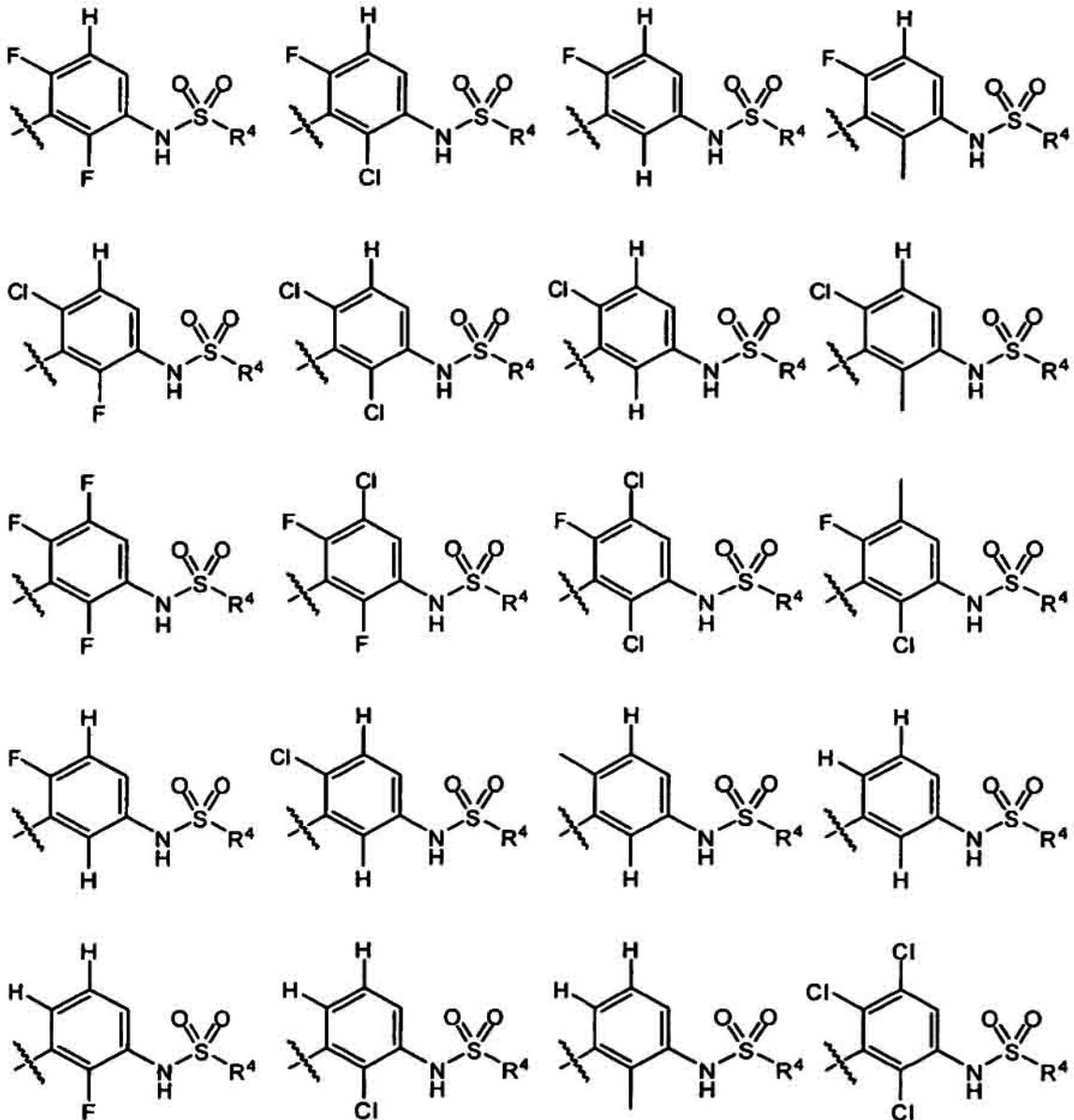


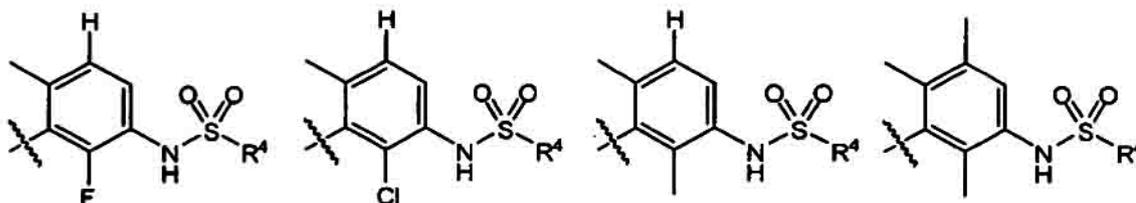
y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo  $C_1-C_3$  y alcoxi  $C_1-C_3$ ;  
 $R^3$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;  
 $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_5$ , alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_1-C_6$  o alquino  $C_1-C_6$ , en los que los cicloalquilo, alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos con  $OR^c$ , halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ ;
- 10  $R^5$  es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^a$ ,  $-N(R^c)$ -fenilo opcionalmente sustituido con  $R^a$ ,  $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^b$ , un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^e$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo  $C_1-C_4$ , un heterociclilo de 5-6 miembros o alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^g$ ;
- cada  $R^a$  se selecciona independientemente de halógeno, CN, un heterociclilo de 5-6 miembros,  $NR^cR^d$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) y alquilo  $C_1-C_4$ , en los que los alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con halógeno;
- 15 cada  $R^b$  se selecciona independientemente de halógeno, OH u  $OCH_3$ ;
- cada  $R^c$  y  $R^d$  se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;
- $R^e$  se selecciona de un heterociclilo de 5-6 miembros o  $NR^cR^d$ ;
- $R^f$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_4$  o  $NR^cR^d$ ; y
- cada  $R^g$  se selecciona independientemente de halógeno, CN,  $OR^c$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$  o  $NR^cR^d$ .
- 20 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:
- $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de H, halógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;
- $R^4$  es cicloalquilo  $C_3-C_4$  o alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con OH, halógeno o cicloalquilo  $C_3-C_4$ ;
- 25  $R^5$  es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^a$ ,  $-NH$ -fenilo,  $-CH_2$ -fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^b$ , un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos  $R^e$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un heterociclilo de 5-6 miembros o alquilo  $C_1-C_6$ ;
- cada  $R^a$  se selecciona independientemente de halógeno, CN, un heterociclilo de 5-6 miembros,  $NR^cR^d$ ,  $-S(O)_2R^f$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_4$ ) y alquilo  $C_1-C_4$ , en los que los alquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con halógeno;
- cada  $R^b$  se selecciona independientemente de halógeno, OH u  $OCH_3$ ;
- cada  $R^c$  y  $R^d$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;
- 30  $R^e$  se selecciona de un heterociclilo de 5-6 miembros o  $NR^cR^d$ ; y
- $R^f$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_4$  o  $NR^cR^d$ .
3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_3$ .
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el residuo:

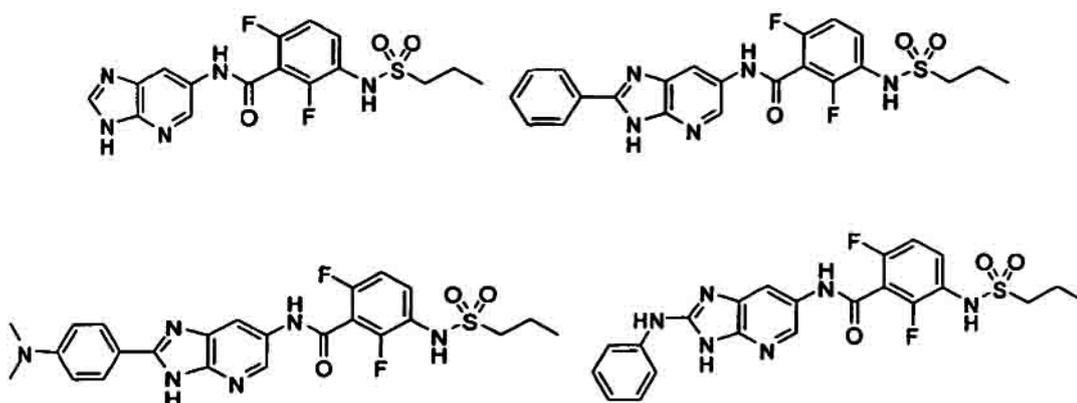


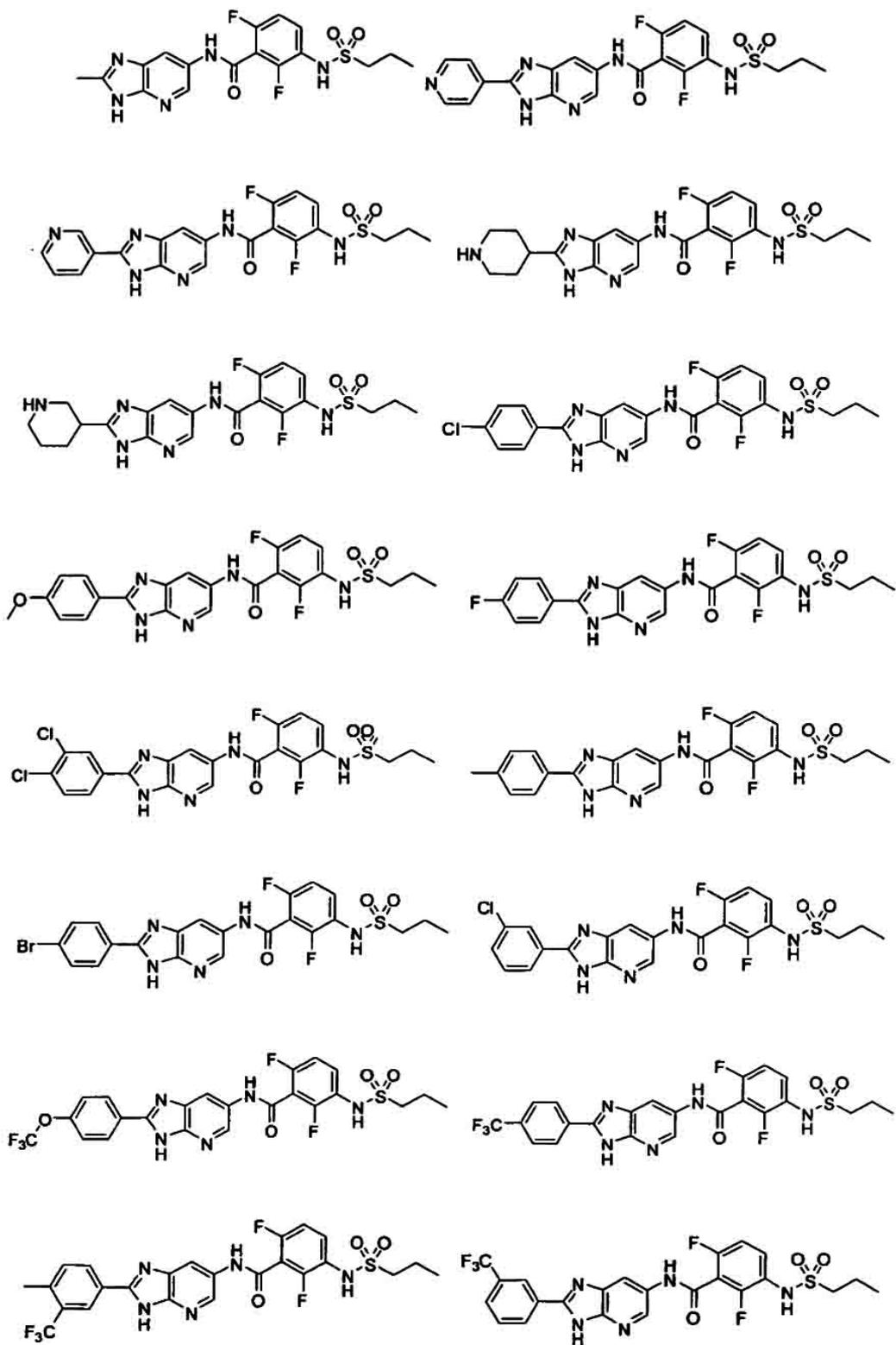
de fórmula I, en la que la línea ondulada representa el punto de unión del residuo de fórmula I, se selecciona de:

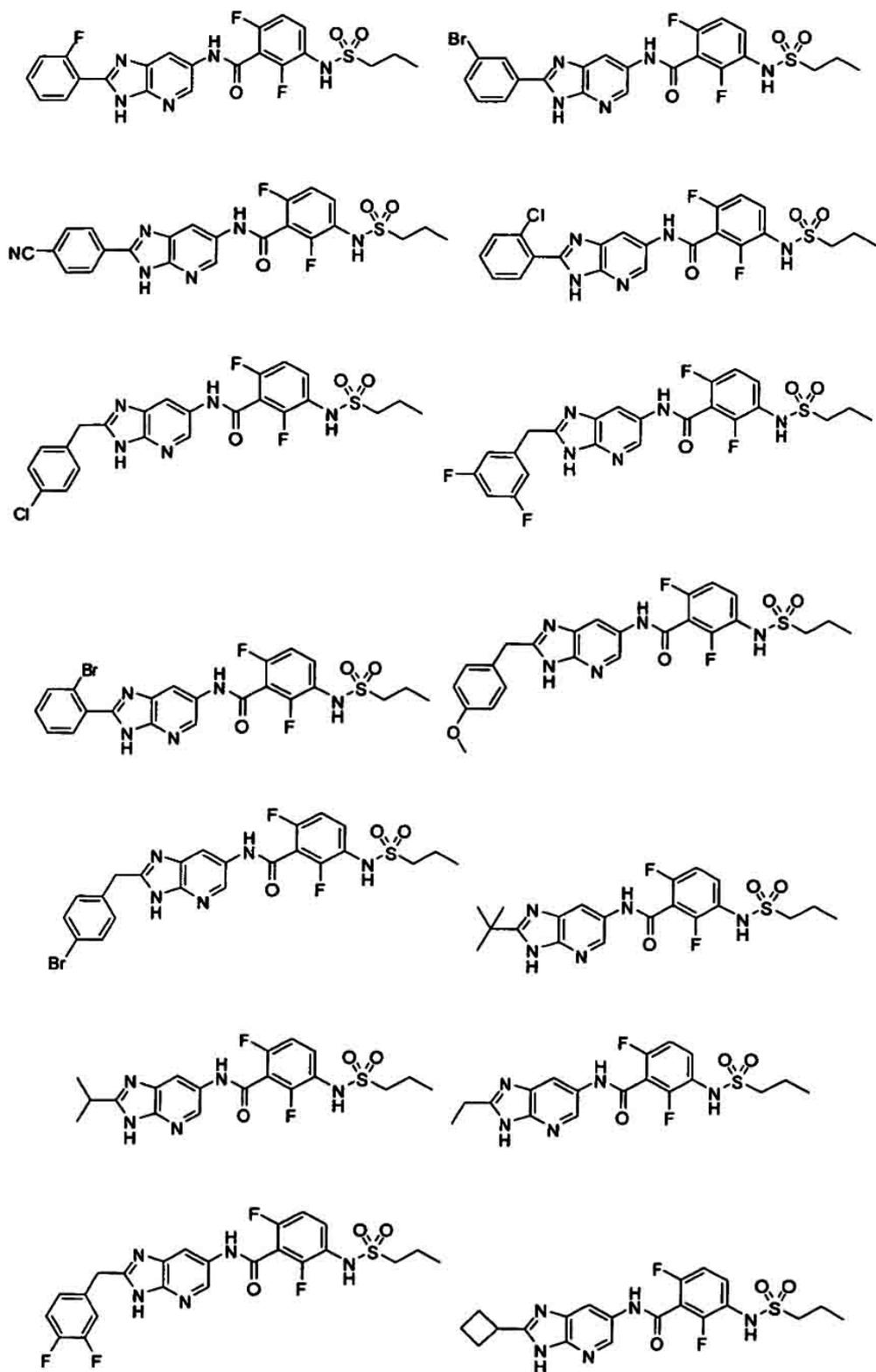


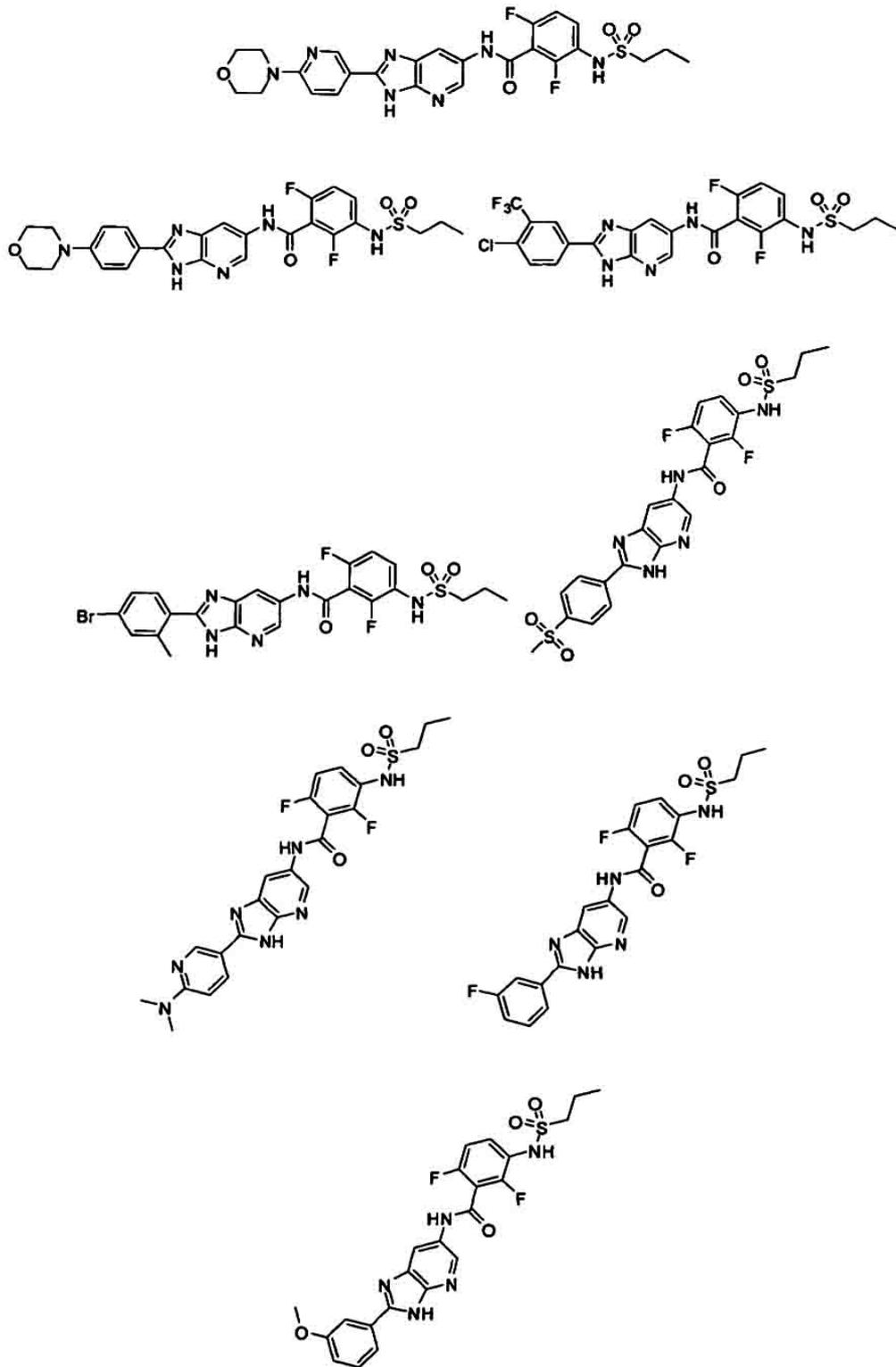


5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son F y  $R^3$  es hidrógeno, o  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son F, o  $R^1$  es F y  $R^2$  es Cl y  $R^3$  es hidrógeno, o  $R^1$  es Cl y  $R^2$  es F y  $R^3$  es hidrógeno.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^1$  es F y  $R^2$  es metilo y  $R^3$  es hidrógeno, o  $R^1$  es metilo y  $R^2$  es F y  $R^3$  es hidrógeno.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^1$  es F y  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno, o  $R^1$  es Cl y  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^2$  es F y  $R^1$  y  $R^3$  son hidrógeno.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R^4$  es propilo, butilo, isobutilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$  o ciclopropilmetilo.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R^4$  es  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  o  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ .
11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^5$  se selecciona de hidrógeno, fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-morfolinofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometil-4-metilfenilo, 3-trifluorometil-4-clorofenilo, 2-metil-4-bromofenilo, NH-fenilo,  $-\text{CH}_2$ -4-clorofenilo,  $-\text{CH}_2$ -3,5-difluorofenilo,  $-\text{CH}_2$ -4-metoxifenilo,  $-\text{CH}_2$ -4-bromofenilo,  $-\text{CH}_2$ -3,4-difluorofenilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 6-morfolino-3-piridinilo, 6-(dimetilamino)-3-piridinilo, ciclobutilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, metilo, etilo, isopropilo y *tert*-butilo.
12. Un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1 y que tiene la estructura:









- 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en terapia.
- 5 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en:

el tratamiento o la prevención del cáncer; o

el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa; o

el tratamiento o la prevención de una enfermedad renal.