

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 430 966**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 07869422 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2125810**

(54) Título: **Inhibidores de MAPK/ERK cinasa**

(30) Prioridad:

20.12.2006 US 870913 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2013

(73) Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU OSAKA-SHI OSAKA 541-0045, JP**

(72) Inventor/es:

**DONG, QING;
GONG, XIANCHANG;
KALDOR, STEPHEN W.;
KANOUNI, TOUIKE;
SCORAH, NICHOLAS;
WALLACE, MICHAEL B. y ZHOU, FENG**

(74) Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 430 966 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de MAPK/ERK cinasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir proteína cinasas activadas por mitógeno (también conocidas como MEK y MAPK/ERK cinasas), tales como proteína cinasa cinasa 1 activada por mitógeno (también conocida como MAPKK1, MAPK/ERK cinasa 1 y MEK1) y proteína cinasa cinasa 2 activada por mitógeno (también conocida como MAPKK2, MAPK/ERK cinasa 2 y MEK2), así como a composiciones de materia, a kits y a artículos de fabricación que comprenden estos compuestos. La invención también se refiere a compuestos según la presente invención para su uso en métodos de tratamiento. Además, se describen en el presente documento métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, así como productos intermedios útiles en tales métodos.

15 Antecedentes de la invención

Las rutas de señalización de proteína cinasas activadas por mitógeno (MAPK) están implicadas en acontecimientos celulares tales como crecimiento, diferenciación y respuestas al estrés (*J. Biol. Chem.* (1993) 268, 14553-14556). Se han identificado cuatro rutas de MAPK paralelas hasta la fecha: ERK1/ERK2, JNK, p38 y ERK5. Estas rutas son cascadas de cinasas lineales en las que MAPKK fosforila y activa a MAPKK, y MAPKK fosforila y activa a MAPK. Hasta la fecha, se han identificado siete homólogos de MAPKK (MEK1, MEK2, MKK3, MKK4/SEK, MEK5, MKK6 y MKK7) y cuatro familias de MAPK (ERK1/2, JNK, p38 y ERK5). La activación de estas rutas regula la actividad de varios sustratos a través de fosforilación. Estos sustratos incluyen: factores de transcripción tales como TCF, c-myc, ATF2 y los componentes de AP-1, fos y Jun; componentes de la superficie celular de EGF-R; componentes citosólicos incluyendo PHAS-I, p90^{rsk}, cPLA₂ y c-Raf-1; y componentes del citoesqueleto tales como tau y MAP2. Las cascadas de señalización de MAPK están implicadas en el control de procesos celulares incluyendo proliferación, diferenciación, apoptosis y respuestas al estrés.

De las rutas de señalización de MAPK conocidas, la ruta de RAF-MEK-ERK media en la señalización proliferativa y anti-apoptótica a partir de factores de crecimiento y factores oncocéntricos tales como fenotipos mutantes de Ras y Raf que promueven el crecimiento, la progresión y la metástasis tumorales. En virtud de su papel central en la mediación en la transmisión de señales que promueven el crecimiento a partir de múltiples receptores de factores de crecimiento, la ruta de RAF-MEK-ERK proporciona dianas moleculares con aplicaciones terapéuticas potencialmente amplias en, por ejemplo, trastornos hiperproliferativos cancerosos y no cancerosos, immunomodulación e inflamación.

MEK ocupa una posición aguas abajo estratégica en la ruta de RAF-MEK-ERK catalizando la fosforilación de sus sustratos de MAPK, ERK1 y ERK2. Anderson *et al.* "Requirement for integration of signals from two distinct phosphorylation pathways for activation of MAP kinase". *Nature* 1990, v. 343, págs. 651-653. En la ruta de ERK, MAPKK se corresponde con MEK (MAP cinasa ERK cinasa) y la MAPK se corresponde con ERK (cinasa regulada extracelularmente). No se ha identificado ningún sustrato de MEK distinto de ERK1 y ERK2. Seger *et al.* "Purification and characterization of mitogen-activated protein kinase activator(s) from epidermal growth factor-stimulated A431 cells". *J. Biol. Chem.*, 1992, v. 267, págs. 14373-14381. Esta estrecha selectividad, además de la capacidad única para actuar como cinasa de especificidad dual, concuerda con el papel central de MEK en la integración de señales en la ruta de MAPK. MEK también parece asociarse fuertemente con MAP cinasa antes de fosforilarla, lo que sugiere que la fosforilación de MAP cinasa por MEK puede requerir una fuerte interacción previa entre las dos proteínas. Ambos requisitos y la especificidad poco común de MEK parecen indicar que puede tener suficiente diferencia en su mecanismo de acción con respecto a otras proteína cinasas como para que puedan encontrarse inhibidores selectivos de MEK, que funcionan posiblemente a través de mecanismos alostéricos en vez de a través del bloqueo habitual del sitio de unión del ATP.

Se ha notificado una acción constitutiva de MAPK en >30% de las líneas celulares de tumores primarios incluyendo líneas celulares derivadas de colon, pulmón, mama, páncreas, ovario y riñón. Hoshino *et al.* "Constitutive activation of the 41-43-kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human tumors". *Oncogene*, 1999, v. 18, págs. 813-822. Se han detectado concentraciones superiores de MAPK/ERK activa (pMAPK/pERK) en tejido tumoral en comparación con el tejido normal adyacente. Sivaraman *et al.* "Hyperexpression of mitogen-activated protein kinase in human breast cancer". *J. Clin. Invest.*, 1997, v. 99, págs. 1478-1483.

Hay una continua necesidad de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. Las MAPK/ERK cinasas, específicamente pero sin limitarse a MEK1 y MEK2, son dianas especialmente atractivas para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos debido a su importante papel en trastornos hiperproliferativos cancerosos (por ejemplo, cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, de próstata, de colon, epidermoide, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides; trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis e hipertrofia prostática benigna (HPB)); pancreatitis;

enfermedad renal; dolor; prevención de la implantación del blastocito; tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria aguda y crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide); asma; quimiotaxis de neutrófilos; choque septicémico; enfermedades mediadas por células T en la que la supresión inmunitaria sería valiosa (por ejemplo, la prevención del rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, esclerosis múltiple y artritis reumatoide); estados en los que el flujo de entrada de neutrófilos impulsa la destrucción del tejido (por ejemplo, lesión por reperfusión en infarto de miocardio y accidente cerebrovascular y artritis inflamatoria); aterosclerosis; inhibición de respuestas de queratinocitos a cócteles de factores de crecimiento; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras enfermedades.

El documento EP-A-1894932 describe derivados de 5-amino-2,4,7-trioxo-3,4,7,8-tetrahidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidina y su uso en el tratamiento del cáncer.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad para inhibir MAPK/ERK cinasas. La presente invención también proporciona composiciones, artículos de fabricación y kits que comprenden estos compuestos, así como compuestos según la presente invención para su uso en métodos de tratamiento. Se describen en el presente documento métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, así como productos intermedios útiles en tales métodos.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de MEK según la presente invención como principio activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender opcionalmente el 0,001%-100% de uno o más inhibidores de esta invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse o coadministrarse mediante una amplia variedad de vías, incluyendo por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía transdérmica, por vía sublingual, por vía intramuscular, por vía rectal, por vía transbucal, por vía intranasal, por vía liposomal, mediante inhalación, por vía vaginal, por vía intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis), por vía subcutánea, por vía intraadiposa, por vía intraarticular o por vía intratecal. Las composiciones también pueden administrarse o coadministrarse en formas farmacéuticas de liberación lenta.

La invención también se refiere a kits y otros artículos de fabricación para tratar estados patológicos asociados con MEK.

En una realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de MEK de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado patológico para el que va a administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis individuales o múltiples.

En otra realización, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de MEK de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado patológico para el que va a administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis individuales o múltiples.

También se describen métodos para preparar compuestos, composiciones y kits según la presente invención. Por ejemplo, se describen varios esquemas sintéticos en el presente documento para sintetizar compuestos según la presente invención.

También se proporcionan compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación según la presente invención para su uso en métodos de tratamiento.

Los compuestos, las composiciones, los kits y los artículos de fabricación se usan para inhibir la actividad de MEK y/o ERK. En particular, los compuestos, las composiciones, los kits y los artículos de fabricación pueden usarse para inhibir la actividad de MEK1. Además, los compuestos, las composiciones, los kits y los artículos de fabricación pueden usarse para inhibir la actividad de MEK2. Además, los compuestos, las composiciones, los kits y los artículos de fabricación

artículos de fabricación pueden usarse para inhibir la actividad de ERK1. Además, los compuestos, las composiciones, los kits y los artículos de fabricación pueden usarse para inhibir la actividad de ERK2.

5 Los compuestos, las composiciones, los kits y los artículos de fabricación se usan para tratar un estado patológico para el que MEK y/o ERK presenta actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico.

Se administra un compuesto según la presente invención a un sujeto en el que la actividad de MEK y/o ERK dentro del sujeto está alterada, preferiblemente reducida.

- 10 Se indica con respecto a todas las realizaciones anteriores que la presente invención pretende abarcar todas las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos, independientemente de si se especifican tales formas ionizadas y solvatos puesto que se conoce bien en la técnica administrar agentes farmacéuticos en una forma ionizada o solvatada. También se indica que a menos que se especifique una estereoquímica particular, la mención de un compuesto pretende abarcar todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros o diatereómeros dependiendo del número de centros quirales), independientemente de si el compuesto está presente como un isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, a menos que se especifique lo contrario, la mención de un compuesto pretende abarcar todas las posibles formas de resonancia y tautómeros. Con respecto a las reivindicaciones, la expresión "compuesto que comprende la fórmula", "compuesto que tiene la fórmula" y "compuesto de la fórmula" pretende abarcar el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos, todos los posibles estereoisómeros y todas las posibles formas de resonancia y tautómeros farmacéuticamente aceptables a menos que se especifique específicamente lo contrario en la reivindicación particular.

Breve descripción de las figuras

- 25 La figura 1 ilustra las SEQ ID NOS: 1-6 a las que se hace referencia en esta solicitud.

Definiciones

- 30 A menos que se establezca lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tendrán los siguientes significados para los fines de esta solicitud.

35 Se indica que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Además, pueden encontrarse definiciones de términos de química convencionales en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED". vol. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. Además, a menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectrometría de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro del conocimiento de la técnica.

- 40 "Alicíclico" significa un resto que comprende una estructura de anillo no aromático. Los restos alicíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más dobles o triples enlaces. Los restos alicíclicos también pueden comprender opcionalmente heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados u oxidados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los ejemplos de restos alicíclicos incluyen, pero no se limitan a restos con anillos (C₃₋₈) tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno y ciclooctadieno.

- 50 "Alifático" significa un resto caracterizado por una disposición de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono constituyentes y puede estar saturado o parcialmente insaturado con uno, dos o más dobles o triples enlaces.

55 "Alquenilo" significa una cadena de carbonos, lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono (-CR=CR'- o -CR=CR'R", en el que R, R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-buteno, 2-metil-2-buteno, y similares. En realizaciones particulares, "alquenilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C₂₋₂₀), un alquenilo (C₂₋₁₅), un alquenilo (C₂₋₁₀), un alquenilo (C₂₋₅) o un alquenilo (C₂₋₃). Alternativamente, "alquenilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C₂), un alquenilo (C₃) o un alquenilo (C₄).

- 60 "Alquenileno" significa una cadena de carbonos divalente, lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono (-CR=CR'-, en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenileno incluyen eteno-1,2-dílo, propeno-1,3-dílo, metileno-1,1-dílo, y similares. En realizaciones particulares, "alquenileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C₂₋₂₀), un alquenileno (C₂₋₁₅), un alquenileno (C₂₋₁₀), un alquenileno (C₂₋₅) o un alquenileno (C₂₋₃). Alternativamente, "alquenileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C₂), un alquenileno (C₃) o un alquenileno (C₄).

"Alcoxilo" significa un resto de oxígeno que tiene un sustituyente de alquilo adicional. Los grupos alcoxilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos.

- 5 "Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado que tiene una cadena de átomos de carbono, reemplazándose opcionalmente uno o más de los átomos de carbono por oxígeno (véase "oxaalquilo"), un grupo carbonilo (véase "oxoalquilo"), azufre (véase "tioalquilo") y/o nitrógeno (véase "azaalquilo"). Alquilo (C_x) y alquilo (C_{x-y}) se usan normalmente cuando X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo (C_{1-6}) incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y similares). Alquilo representado junto con otro radical (por ejemplo, como en arilalquilo, heteroarilalquilo y similares) significa un radical divalente alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado que tiene el número de átomos indicado o cuando no se indican átomos significa un enlace (por ejemplo, aril (C_{6-10})-alquilo (C_{1-3}) incluye bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmethyl, 2-piridinilmethyl y similares). En realizaciones particulares, "alquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_{1-20}), un alquilo (C_{1-15}), un alquilo (C_{1-10}), un alquilo (C_{1-5}) o un alquilo (C_{1-3}). Alternativamente, "alquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_1), un alquilo (C_2) o un alquilo (C_3).
- 10 20 "Alquileno", a menos que se indique lo contrario, significa un radical divalente, alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado. Alquileno (C_x) y alquileno (C_{x-y}) se usan normalmente cuando X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno (C_{1-6}) incluye metileno (- CH_2-), etileno (- CH_2CH_2-), trimetileno (- $CH_2CH_2CH_2-$), tetrametileno (- $CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 2-butenileno (- $CH_2CH=CHCH_2-$), 2-metiltetrametileno (- $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$), pentametileno (- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y similares. En realizaciones particulares, "alquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_{1-20}), un alquileno (C_{1-15}), un alquileno (C_{1-10}), un alquileno (C_{1-5}) o un alquileno (C_{1-3}). Alternativamente, "alquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_1), un alquileno (C_2) o un alquileno (C_3).
- 15 25 30 "Alquilideno" significa un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado conectado a la molécula original mediante un doble enlace. Alquilideno (C_x) y alquilideno (C_{x-y}) se usan normalmente cuando X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno (C_{1-6}) incluye metileno (= CH_2), etilideno (= $CHCH_3$), isopropilideno (= $C(CH_3)_2$), propilideno (= $CHCH_2CH_3$), alilideno (= $CH-CH=CH_2$), y similares. En realizaciones particulares, "alquilideno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_{1-20}), un alquilideno (C_{1-15}), un alquilideno (C_{1-10}), un alquilideno (C_{1-5}) o un alquilideno (C_{1-3}). Alternativamente, "alquilideno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_1), un alquilideno (C_2) o un alquilideno (C_3).
- 35 40 45 "Alquinilo" significa una cadena de carbonos, lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono (- $C\equiv C-$ o - $C=CR$, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares. En realizaciones particulares, "alquinilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_{2-20}), un alquinilo (C_{2-15}), un alquinilo (C_{2-10}), un alquinilo (C_{2-5}) o un alquinilo (C_{2-3}). Alternativamente, "alquinilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_2), un alquinilo (C_3) o un alquinilo (C_4).
- 50 55 60 "Alquinileno" significa una cadena de carbonos divalente, lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono (- $CR\equiv CR'$ -, en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Los ejemplos de alquinileno incluyen etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquinileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_{2-20}), un alquinileno (C_{2-15}), un alquinileno (C_{2-10}), un alquinileno (C_{2-5}) o un alquinileno (C_{2-3}). Alternativamente, "alquinileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_2), un alquinileno (C_3) o un alquinileno (C_4).
- 65 "Amido" significa el radical - $C(=O)-NR-$, - $C(=O)-NRR'$, - $NR-C(=O)-$ y/o - $NR-C(=O)R'$, en el que cada R y R' son independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.
- "Amino" significa un resto de nitrógeno que tiene dos sustituyentes adicionales en el que, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, los grupos amino representativos incluyen - NH_2 , - $NHCH_3$, - $N(CH_3)_2$, - $NH(alquilo (C_{1-10}))$, - $N(alquilo (C_{1-10}))_2$, - $NH(arilo)$, - $NH(heteroarilo)$, - $N(arilo)_2$, - $N(heteroarilo)_2$, y similares. Opcionalmente, los dos sustituyentes junto con el nitrógeno pueden formar también un anillo. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para restos amino incluyen acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.
- "Animal" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y animales no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).

"Aromático" significa un resto en el que los átomos constituyentes constituyen un sistema de anillo insaturado, todos los átomos en el sistema de anillo tienen hibridación sp^2 y el número total de electrones pi es igual a $4n+2$. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo son sólo átomos de carbono o puede incluir átomos de carbono y distintos de carbono (véase "heteroarilo").

- 5 "Arilo" significa un conjunto de anillos monocíclico o policíclico en el que cada anillo es aromático o cuando se condensa con uno o más anillos forma un conjunto de anillos aromático. Si uno o más átomos del anillo no son carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Arilo (C_x) y arilo (C_{x-y}) se usan normalmente cuando X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. En realizaciones particulares, "arilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_{3-14}), un arilo (C_{3-10}), un arilo (C_{3-7}), un arilo (C_{8-10}) o un arilo (C_{5-7}). Alternativamente, "arilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_5), un arilo (C_6), un arilo (C_7), un arilo (C_8), un arilo (C_9) o un arilo (C_{10}).
- 10 "Azaalquilo" y "aminoalquilo" significan un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan por átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos (-NR- o -NRR', en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales). Por ejemplo, un azaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno.
- 15 "Bicicloalquilo" significa un conjunto de anillos bicíclico condensado, de espiro o en puente saturado o parcialmente insaturado. En realizaciones particulares, "bicicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_{4-15}), un bicicloalquilo (C_{4-10}), un bicicloalquilo (C_{6-10}) o un bicicloalquilo (C_{8-10}). Alternativamente, "bicicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_8), un bicicloalquilo (C_9) o un bicicloalquilo (C_{10}).
- 20 "Bicicloarilo" significa un conjunto de anillos bicíclico condensado, de espiro o en puente en el que al menos uno de los anillos que comprende el conjunto es aromático. Bicicloarilo (C_x) y bicicloarilo (C_{x-y}) se usan normalmente cuando X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillos bicíclico y directamente unidos al anillo. En realizaciones particulares, "bicicloarilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_{4-15}), un bicicloarilo (C_{4-10}), un bicicloarilo (C_{6-10}) o un bicicloarilo (C_{8-10}). Alternativamente, "bicicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_8), un bicicloarilo (C_9) o un bicicloarilo (C_{10}).
- 25 "Anillo de puente" y "anillo en puente" tal como se usan en el presente documento se refieren a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica o policíclica en la que dos átomos del anillo que son comunes a ambos anillos no están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo en puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabicielo[2.2.1]heptano, y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico también pueden comprender heteroátomos.
- 30 "Carbamolio" significa el radical $-OC(O)NRR'$, en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o sustituyentes adicionales.
- 35 "Carbociclo" significa un anillo que consiste en átomos de carbono.
- 40 "Carbonilo" significa el radical $-C(=O)-$ y/o $-C(=O)R$, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que el radical carbonilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos carbonilo incluyendo ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres y cetonas.
- 45 "Carboxilo" significa el radical $-C(=O)-O-$ y/o $-C(=O)-OR$, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que los compuestos de la invención que contienen restos carboxilo pueden incluir derivados protegidos de los mismos, es decir, en los que el oxígeno se sustituye con un grupo protector. Los grupos protectores adecuados para restos carboxilo incluyen bencilo, *terc*-butílico, y similares.
- 50 "Ciano" significa el radical $-CN$.
- 55 "Cicloalquilo" significa un conjunto de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado, no aromático. Cicloalquilo (C_x) y cicloalquilo (C_{x-y}) se usan normalmente cuando X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillos. Por ejemplo, cicloalquilo (C_{3-10}) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobicielo[2.2.1]hept-1-ilo, y similares. En realizaciones particulares, "cicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_{3-14}), un cicloalquilo (C_{3-10}), un cicloalquilo (C_{3-7}), un cicloalquilo (C_{8-10}) o un cicloalquilo (C_{5-7}). Alternativamente, "cicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_5), un cicloalquilo (C_6), un cicloalquilo (C_7), un cicloalquilo (C_8), un cicloalquilo (C_9) o un cicloalquilo (C_{10}).
- 60 "Cicloalquileno" significa un conjunto de anillos monocíclico, bicíclico o policíclico, saturado o parcialmente saturado,

- 5 divalente. Cicloalquieno (C_x) y cicloalquieno (C_{x-y}) se usan normalmente cuando X e Y indican el número de átomos de carbono en el conjunto de anillos. En realizaciones particulares, "cicloalquieno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquieno (C_{3-14}), un cicloalquieno (C_{3-10}), un cicloalquieno (C_{3-7}), un cicloalquieno (C_{8-10}) o un cicloalquieno (C_{5-7}). Alternativamente, "cicloalquieno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquieno (C_5), un (C_6), un cicloalquieno (C_7), un cicloalquieno (C_8), un cicloalquieno (C_9) o un cicloalquieno (C_{10}).
- 10 "Enfermedad", específicamente, incluye cualquier estado de mala salud de un animal o parte del mismo e incluye un estado de mala salud que puede estar provocado por, o deberse a, una terapia médica o veterinaria aplicada a ese animal, es decir, los "efectos secundarios" de tal terapia.
- 15 "Anillo condensado" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica en la que los átomos del anillo que son comunes a ambos anillos están directamente unidos entre sí. Los ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas de anillos condensados pueden estar saturados, parcialmente saturados, ser carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, y similares.
- 20 "Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.
- 25 "Heteroalquilo" significa alquilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro de la cadena de alquilo sea un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heteroalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_{1-20}), un heteroalquilo (C_{1-15}), un heteroalquilo (C_{1-10}), un heteroalquilo (C_{1-5}), un heteroalquilo (C_{1-3}) o un heteroalquilo (C_{1-2}). Alternativamente, "heteroalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_1), un heteroalquilo (C_2) o un heteroalquilo (C_3).
- 30 "Heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los átomos del anillo restantes son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos aromáticos cílicos que tienen cinco o seis átomos de anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los átomos del anillo restantes son carbono. Los átomos de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre puede estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, pero no se limitan a, los derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol.
- 35 "Heteroarilo" también incluye, pero no se limita a, anillos bicíclicos o tricíclicos, en los que el anillo de heteroarilo está condensado con uno o dos anillos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un anillo de arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo y otro anillo de heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, los derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-c] piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2-a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-h]indol, indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos de heteroarilo bicíclicos o tricíclicos pueden estar unidos a la molécula original a través de o bien el propio grupo heteroarilo o bien el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo con el que se condensa. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden estar sustituidos o no sustituidos. En realizaciones particulares, "heteroarilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_{1-13}), un heteroarilo (C_{2-13}), un heteroarilo (C_{2-6}), un heteroarilo (C_{3-9}) o un heteroarilo (C_{5-9}). Alternativamente, "heteroarilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_3), un heteroarilo (C_4), un heteroarilo (C_5), un heteroarilo (C_6), un heteroarilo (C_7), un heteroarilo (C_8) o un heteroarilo (C_9).
- 55 "Heteroátomo" se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 60 "Resto de heteroátomo" incluye un resto en el que el átomo mediante el que el resto está unido no es un carbono. Los ejemplos de restos de heteroátomo incluyen $-NR-$, $-N^+(O^-)=-$, $-O-$, $-S-$ o $-S(O)_2-$, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional.
- 65 "Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloalquilo (C_{9-12}) tal como se usa en esta solicitud incluye, pero no se limita a, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo, y similares. En realizaciones particulares, "heterobicicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_{1-14}), un heterobicicloalquilo (C_{4-14}), un

heterobicicloalquilo (C_{4-9}) o un heterobicicloalquilo (C_{5-9}). Alternativamente, "heterobicicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_5), heterobicicloalquilo (C_6), heterobicicloalquilo (C_7), heterobicicloalquilo (C_8) o un heterobicicloalquilo (C_9).

- 5 "Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo (C_{4-12}) tal como se usa en esta solicitud incluye, pero no se limita a, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-il, tetrahidroisoquinolinilo, y similares. En realizaciones particulares, "heterobicicloarilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_{1-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-9}) un heterobicicloarilo (C_{5-9}).
- 10 Alternativamente, "heterobicicloarilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_5), heterobicicloarilo (C_6), heterobicicloarilo (C_7), heterobicicloarilo (C_8) o un heterobicicloarilo (C_9).

15 "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S. Los ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo y similares. En realizaciones particulares, "heterocicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_{1-13}), un heterocicloalquilo (C_{1-9}), un heterocicloalquilo (C_{1-6}), un heterocicloalquilo (C_{5-9}) o un heterocicloalquilo (C_{2-6}). Alternativamente, "heterocicloalquilo", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_2), un heterocicloalquilo (C_3), un heterocicloalquilo (C_4), un heterocicloalquilo (C_5), un heterocicloalquilo (C_6), heterocicloalquilo (C_7), heterocicloalquilo (C_8) o un heterocicloalquilo (C_9).

25 "Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo se reemplace por un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heterocicloalquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_{1-13}), un heterocicloalquileno (C_{1-9}), un heterocicloalquileno (C_{1-6}), un heterocicloalquileno (C_{5-9}) o un heterocicloalquileno (C_{2-6}). Alternativamente, "heterocicloalquileno", o bien solo o bien representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_2), un heterocicloalquileno (C_3), un heterocicloalquileno (C_4), un heterocicloalquileno (C_5), un heterocicloalquileno (C_6), heterocicloalquileno (C_7), heterocicloalquileno (C_8) o un heterocicloalquileno (C_9).

"Hidroxilo" significa el radical -OH.

35 "Cl₅₀" significa la concentración molar de un inhibidor que produce un 50% de inhibición de la enzima diana.

"Imino" significa el radical-CR(=NR') y/o -C(=NR')-, en el que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o un sustituyente adicional.

40 "Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros" o algunas veces "isómeros ópticos". Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral". Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de dos formas enantioméricas se denomina una "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2ⁿ⁻¹ pares enantioméricos, en el que n es el número de centros quirales. Pueden existir compuestos con más de un centro quiral o bien como un diastereómero individual o bien como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica".

45 50 Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog. Se conocen bien en la técnica convenciones para la nomenclatura estereoquímica, métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros (por ejemplo, véase "Advanced Organic Chemistry", 4^a edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

60 "Grupo saliente" significa el grupo con el significado asociado convencionalmente con el mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción (por ejemplo, de alquilación). Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halo (por ejemplo, F, Cl, Br y I), alquilo (por ejemplo, metilo y etilo) y sulfoniloxilo (por ejemplo, mesiloxilo, etanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo y tosiloxilo), tiometilo, tieniloxilo, dihalofosfinoiloxilo, tetrahalofosfoxilo, benciloxilo, isopropiloxilo, aciloxilo, similares.

65 "Resto que proporciona una separación de X átomos" y "ligador que proporciona una separación de X átomos" entre otros dos restos significa que la cadena de átomos que une directamente los otros dos restos tiene X átomos de longitud. Cuando se facilita X como un intervalo (por ejemplo, X₁-X₂), entonces la cadena de átomos tiene al menos

- X₁ y no más de X₂ átomos de longitud. Se entiende que la cadena de átomos puede estar formada por una combinación de átomos incluyendo, por ejemplo, átomos de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Además, cada átomo puede estar unido opcionalmente a uno o más sustituyentes, tal como permitan las valencias. Además, la cadena de átomos puede formar parte de un anillo. Por consiguiente, en una realización, un resto que proporciona una separación de X átomos separación entre otros dos restos (R y R') puede estar representado por R-(L)_x-R' en el que cada L se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR''R'', NR''', O, S, CO, CS, C=NR''''', SO, SO₂, y similares, en el que dos cualquiera o más de R'', R''', R'''' y R''''' pueden tomarse juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.
- 5 "Nitro" significa el radical -NO₂.
- 10 "Oxaalquilo" significa un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan por átomos de oxígeno (-O- o -OR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un oxaalquilo (C₁₋₁₀) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno.
- 15 "Oxoalquilo" significa un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan por grupos carbonilo (-C(=O)- o - C(=O)-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, una cetona, un éster, una amida, un ácido o un haluro de ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo (C₁₋₁₀) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y uno o más grupos carbonilo.
- 20 "Oxilo" significa el radical -O- u -OR, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Por consiguiente, se indica que el radical oxilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos oxilo incluyendo hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo o carboniloxilo.
- 25 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no deseable ni biológicamente ni de ninguna otra forma e incluye la que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico en seres humanos.
- 30 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, tal como se definió anteriormente, y que presentan la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico o ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicielo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.
- 40 45 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de base que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes pueden reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.
- 50 "Anillo policíclico" incluye anillos bicíclicos y multicíclicos. Los anillos individuales que comprende el anillo policíclico pueden ser anillos condensados, de espiro o en puente.
- 55 "Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos se bloquean con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o pueden ser activos por sí mismos como inhibidores. Puede encontrarse una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.
- 60 "Anillo" y "conjunto de anillos" significa un sistema carbocíclico o un sistema heterocíclico e incluye sistemas aromáticos y no aromáticos. El sistema puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Además, para sistemas bicíclicos y policíclicos, los anillos individuales que comprende el anillo policíclico pueden ser anillos condensados, de espiro o en puente.
- 65 "Sujeto" y "paciente" incluye seres humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y animales no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).

"Sustituido o no sustituido" significa que un resto dado puede consistir sólo en sustituyentes de hidrógeno hasta las valencias disponibles (no sustituido) o puede comprender además uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno hasta las valencias disponibles (sustituido) que no se especifican por lo demás mediante el nombre del resto dado. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de un resto etílico que está sustituido con -CH₃. En general, un sustituyente distinto de hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que pueda estar unido a un átomo del resto dado que se especifica que está sustituido. Los sustituyentes se seleccionan del grupo A, que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carbonoxilo, alcoxilo (C₁₋₁₀), ariloxilo (C₄₋₁₂), heteroariloxilo (C₁₋₁₀), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₁₀), tiocarbonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfinilalquilo (C₁₋₁₀), azaalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₁₀), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₁₀), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroaryl (C₁₋₁₀)-alquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₅₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂). Además, el sustituyente está por sí mismo opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional. El sustituyente adicional se selecciona del grupo B, que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carbonoxilo, (C₁₋₁₀) alcoxilo, ariloxilo (C₄₋₁₂), heteroariloxilo (C₁₋₁₀), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₁₀), tiocarbonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfinilalquilo (C₁₋₁₀), azaalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₁₀), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquilo (C₁₋₁₂)-alquilo (C₁₋₁₀), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroaryl (C₁₋₁₀)-alquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₅₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂).

"Sulfinilo" significa el radical -SO- y/o -SO-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que el radical sulfinilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres sulfónicos y sulfóxidos.

"Sulfonilo" significa el radical -SO₂₋ y/o -SO₂-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que el radical sulfonilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

"Tio" indica el reemplazo de un oxígeno por un azufre e incluye, pero no se limita a, grupos que contienen -SR, -S- y =S.

"Tioalquilo" significa un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto en el que uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan por átomos de azufre (-S- o -S-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un tioalquilo (C₁₋₁₀) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

"Tiocarbonilo" significa el radical -C(=S)- y/o -C(=S)-R, en el que R es hidrógeno o un sustituyente adicional. Se indica que el radical tiocarbonilo puede estar sustituido adicionalmente con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos tiocarbonilo incluyendo tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

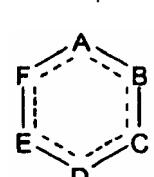
"Tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

(1) prevenir que se produzca la enfermedad en un animal que puede estar predisposto a la enfermedad pero que aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad,

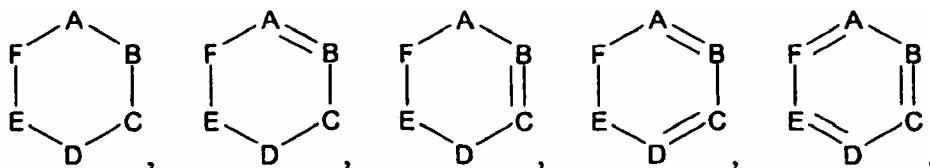
(2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o

(3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Un compuesto que tiene una fórmula que se representa con un enlace discontinuo pretende incluir las fórmulas que tienen opcionalmente cero, uno o más dobles enlaces, tal como se ejemplifica y se muestra a continuación:



representa



5 etc.

Además, los átomos que constituyen los compuestos de la presente invención pretenden incluir todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, tal como se usa en el presente documento, incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir proteína cinasas activadas por mitógeno (denominadas en el presente documento MEK) y, en particular, MAPK/ERK cinasa 1 (denominada en el presente documento MEK1) y/o MAPK/ERK cinasa 2 (denominada en el presente documento MEK2). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación que comprenden tales compuestos. Se describen en el presente documento métodos y productos intermedios útiles para preparar los compuestos. Además, la presente invención se refiere a dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento. Se indica que los compuestos de la presente invención pueden presentar también actividad para otros miembros de la misma familia de proteína y por tanto pueden usarse para abordar estados patológicos asociados con estos otros miembros de la familia.

MEK pertenece a la familia de enzimas proteína cinasas. Las rutas de proteína cinasas activadas por mitógeno (MAPK) están conservadas en la evolución desde las levaduras hasta el hombre y responden a una variedad de señales extracelulares para inducir diferenciación y proliferación celulares. La cascada de cinasas reguladas extracelularmente (ERK) es una de las tres rutas de señalización de MAPK principales y es la cascada predominante que controla la proliferación, migración, división y diferenciación celulares (Schaeffer, H. J., y Weber, M. J. (1999) Mol. Cell Biol. 19, 2435-2444). En esta ruta, la unión de GTP a la proteína Ras inicia una cascada de tres proteína cinasas, que conduce a la activación de ERK a través de las proteína cinasas intermedias Raf-1 y MEK1/2. Las MEK1/2 cinasas son treonina/tirosina cinasas de especificidad dual que activan la ERK cinasa aguas abajo fosforilando residuos de treonina y tirosina de ERK específicos, y se activan ellas mismas mediante la fosforilación de residuos de serina de MEK mediante la RAF cinasa aguas arriba. MEK1 y MEK2 comparten un alto grado de similitud de la secuencia de aminoácidos, particularmente en sus dominios cinasa, y ambas pueden fosforilar ERK (Zheng, C.-F., y Guan, K. (1993) J. Biol. Chem. 268, 11435-11439).

Múltiples estudios han vinculado la ruta de señalización de RAF/MEK/ERK con el crecimiento y la supervivencia de muchos tumores humanos diversos incluyendo, pero sin limitarse a cánceres del colon, de páncreas, de ovarios y de pulmón de células no pequeñas (revisado en: Sebolt-Leopold, J.S. y Herrera R. (2004) Nature Reviews: Cancer, 4, 937-947). Por estos motivos, ha habido un considerable interés en el desarrollo de inhibidores farmacéuticos de molécula pequeña de esta ruta.

Se indica que los compuestos de la presente invención pueden presentar también actividad inhibidora para otros miembros de la familia de proteína cinasas y por tanto pueden usarse para abordar estados patológicos asociados con estos otros miembros de la familia.

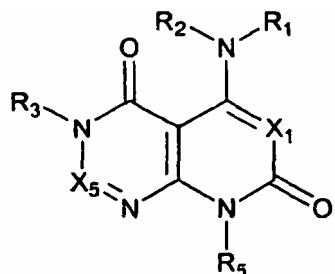
Estructura cristalina de MEEK2

Takeda San Diego, Inc. resolvió la estructura cristalina de MEK2. El conocimiento de la estructura cristalina se usó para guiar el diseño de los inhibidores proporcionados en el presente documento.

La arquitectura global de las proteínas MEK se asemeja al pliegue de proteínas cinasas de dos dominios, conservado, que consiste en una parte C-terminal larga compuesta principalmente por un dominio de α -hélice y un lóbulo N-terminal más pequeño compuesto principalmente por una lámina β . El lóbulo N-terminal contiene normalmente una única α -hélice denominada hélice C o control que influye en la unión productiva de nucleótidos a la región activa, que está ubicada en la hendidura entre los dos dominios. Adicionalmente, la unión productiva de nucleótidos y sustratos puede depender de un bucle de activación, o bucle A, que tiene una conformación extendida cuando es activo, pero a menudo está en una conformación inactiva plegada hacia atrás que obstruye al menos parcialmente la región activa. La fosforilación de residuos específicos dentro del bucle A puede ayudar a estabilizar la conformación activa, extendida. Los mecanismos inhibidores de cinasas comunes seleccionan como diana normalmente alteraciones dentro de la hélice C o el bucle A.

Inhibidores de MEK1 y/o MEK2 y procedimientos para la preparación de los mismos

En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de MEK. En una realización, los inhibidores de MEK de la presente invención comprenden:



o un polimorfo, solvato, tautómero, enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

X₁ es CR₆;

X₅ es CR₆;

15

R₁ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

R₂ es hidrógeno;

20

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), aminoalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

25

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

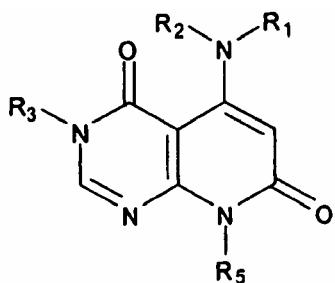
R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno sustituido o no sustituido;

35

seleccionándose los grupos sustituidos del grupo A, definido anteriormente.

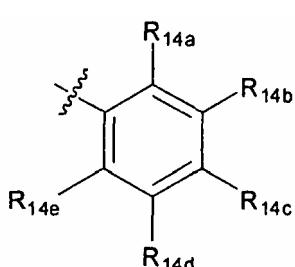
40

En otra realización, los inhibidores de MEK de la presente invención comprenden:



En una variación de cada una de las realizaciones anteriores, X₁ es -CR₆= y R₆ es halo. Todavía en otra variación, X₁ es -CH=.

- 5 En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, X₅ es -CR₆= y R₆ es halo y, más particularmente, flúor. Aún en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, X₅ es -CR₆= y R₆ es un alquilo (C₁₋₅) sustituido o no sustituido, seleccionándose los sustituyentes en los grupos sustituidos del grupo A, definido anteriormente. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, X₅ es -CR₆= y R₆ es un amino sustituido o nos sustituido, seleccionándose los sustituyentes en los grupos sustituidos del grupo A, definido anteriormente. Todavía en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, X₅ es -CH=.
- 10 Todavía en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂) y heteroarilo (C₁₋₁₀), cada uno sustituido o no sustituido. Aún en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en arilo (C₄₋₁₂) y heteroarilo (C₁₋₁₀), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un arilo (C₄₋₁₂) sustituido o no sustituido. Todavía en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un fenilo sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un 2-halofenilo sustituido o no sustituido. Todavía en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un 2,4-dihalofenilo sustituido o no sustituido. Aún en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un 4-cianofenilo sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un 2-halo-4-cianofenilo sustituido o no sustituido. Aún en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un bicicloarilo (C₉₋₁₂) sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un naftilo sustituido o no sustituido. Todavía en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ es un heterobicicloarilo (C₄₋₁₂) sustituido o no sustituido. En todo lo anterior, los sustituyentes en los grupos sustituidos se seleccionan del grupo A, definido anteriormente.
- 15 30 Aún en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxilo, alquilo (C₁₋₃), hidroxialquilo (C₁₋₃) y cicloalquilo (C₃₋₈), cada uno sustituido o no sustituido, seleccionándose los sustituyentes en los grupos sustituidos del grupo A, definido anteriormente. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metiltio, metoxilo, trifluorometoxilo, metilo, etilo, trifluorometilo, etinilo, n-propanolilo y ciclopropilo.
- 20 35 Todavía en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₁ comprende:



en donde:

- 45 R_{14a}, R_{14b}, R_{14c}, R_{14d} y R_{14e} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxilo, alquilo (C₁₋₃) e hidroxialquilo (C₁₋₃).

En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R₃ se selecciona del grupo que consiste

- en hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo (C_{1-10}), aminoalcoxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_3 es un hidroxialquilo sustituido o no sustituido. Todavía en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_3 es un hidroxialcoxilo sustituido o no sustituido. Aún en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_3 es un aminoalquilo sustituido o no sustituido. En otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_3 es un arilalquilo sustituido o no sustituido. Todavía en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_3 es un alquilo (C_{1-10}) sustituido o no sustituido. Aún en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_3 es un cicloalquilo (C_{3-6}) sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_3 es un aminoalcoxilo sustituido o no sustituido. Todavía en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_3 es un heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido. En todo lo anterior, los sustituyentes en los grupos sustituidos se seleccionan del grupo A, definido anteriormente.
- 5 Todavía en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-5}), aminoalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_5 es un alquilo (C_{1-6}) sustituido o no sustituido. En todo lo anterior, los sustituyentes en los grupos sustituidos se seleccionan del grupo A, definido anteriormente.
- 10 15 Aún en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido. Todavía en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_6 es un halo y, más particularmente, cloro o flúor. Aún en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_6 es un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido y, más particularmente, metilo. En todo lo anterior, los sustituyentes en los grupos sustituidos se seleccionan del grupo A, definido anteriormente.
- 20 25 En una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_{14a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido, seleccionándose los sustituyentes en los grupos sustituidos del grupo A, definido anteriormente.
- 30 35 Todavía en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_{14b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, carbonilo, alcoxilo, alquilo (C_{1-3}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido, seleccionándose los sustituyentes en los grupos sustituidos del grupo A, definido anteriormente.
- 40 45 Aún en una variación adicional de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_{14c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, cíano, tio, alquilo (C_{1-3}) e hidroxialquilo (C_{1-3}), cada uno sustituido o no sustituido, seleccionándose los sustituyentes en los grupos sustituidos del grupo A, definido anteriormente.
- Todavía en otra variación de cada una de las realizaciones y variaciones anteriores, R_{14d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, carbonilo, alcoxilo, alquilo (C_{1-3}) y cicloalquilo (C_{3-12}), cada uno sustituido o no sustituido, seleccionándose los sustituyentes en los grupos sustituidos del grupo A, definido anteriormente.
- Los ejemplos particulares de compuestos según la presente invención incluyen, pero no se limitan a:
- 50 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 55 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 2-(5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de metilo;
- 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- (S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 60 (R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- (S)-6-cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- (R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 65 (S)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

- (*R*)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 5 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 10 (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 10 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 15 5-(2-fluorofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 15 (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 20 6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 20 (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 25 (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 25 (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 30 (*R*)-*N*-(4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorofenil)metanosulfonamida;
 30 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 35 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 35 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 40 (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 40 (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropoxi)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 45 (*R*)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 45 6-cloro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 50 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 50 6-cloro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 50 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 55 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 55 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 60 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 60 3-(2-(dimetilamino)etil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 60 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 65 (*S*)-3-(2,4-dihidroxibutil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 65 6-cloro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;
 65 (*S*)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona;

3-bencil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

5 (S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

2-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

10 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,8-dimetil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,3,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

15 (S)-5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

3-(2-aminoetoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

20 3-(3-aminopropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

3-(2-aminoetil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

25 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metil-3-(pirrolidin-3-ylmetil)pirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-5-(2-cloro-4-yodofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona; y

30 (S)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona.

Además, los ejemplos particulares de compuestos según la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

(R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

35 (S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

40 (S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

(S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

(R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

45 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona; y

(R)-3-(2,3-dihidroxipropoxi)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona.

50 Se observa que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se observa además que el compuesto puede estar presente como una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede estar presente como un único estereoisómero.

55 En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores. En una variación particular, la composición es una formulación sólida adaptada para administración oral. En otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para administración oral. Aún en otra variación particular, la composición es un comprimido. Todavía en otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

60 En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, estando adaptada la composición para administración mediante una vía seleccionada del grupo que consiste en vía oral, vía parenteral, vía intraperitoneal, vía intravenosa, vía intraarterial, vía transdérmica, vía sublingual, vía intramuscular, vía rectal, vía transbucal, vía intranasal, vía liposomal, inhalación, vía vaginal, vía intraocular, administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis),

vía subcutánea, vía intraadiposa, vía intraarticular y vía intratecal.

Aún en otro de sus aspectos, se proporciona un kit que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; e instrucciones que comprenden una o más formas de información

5 seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado patológico para el que va a administrarse la composición, información de almacenamiento para la composición, información de dosificación e instrucciones referentes a cómo administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

10 Todavía en otro de sus aspectos, se proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; y materiales de envasado. En una variación, el material de envasado comprende un recipiente para albergar el compuesto. En una variación particular, el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado patológico para el que va a administrarse el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones

15 referentes a cómo administrar el compuesto. En otra variación, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso como medicamento.

20 En un aspecto, se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso en el tratamiento de un estado patológico seleccionado del grupo que consiste en trastornos hiperproliferativos cancerosos (por ejemplo, cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, epidermoide, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides); trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis e hipertrofia prostática benigna (HPB)); pancreatitis; enfermedad renal; dolor; prevención de la implantación del blastocito; tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria aguda y crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide); asma; quimiotaxis de neutrófilos (por ejemplo, lesión por reperfusión en infarto de miocardio y accidente cerebrovascular y artritis inflamatoria); choque septicémico; enfermedades mediadas por células T en la que la supresión inmunitaria sería valiosa (por ejemplo, la prevención del rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, esclerosis múltiple y artritis reumatoide); aterosclerosis; inhibición de respuestas de queratinocitos a cócteles de factores de crecimiento; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras enfermedades.

40 En otro de sus aspectos, se proporciona un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso en el tratamiento de un estado patológico seleccionado de melanomas, cáncer de pulmón, cáncer de colon y otros tipos de tumor.

Todavía en otro de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores como medicamento.

45 Todavía en un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos; pancreatitis; enfermedad renal; dolor; enfermedades que implican la implantación del blastocito; enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis; asma; quimiotaxis de neutrófilos; y choque septicémico.

Sales e hidratos de inhibidores de MEK

55 Debe reconocerse que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y administrarse opcionalmente en forma de sales e hidratos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, dentro del alcance de la presente invención está convertir los compuestos de la presente invención en y usarlos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversas bases y sales orgánicas e inorgánicas según procedimientos bien conocidos en la técnica.

60 Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos pueden prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidruros halogenados tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Sales de adición de ácido adicionales de la presente invención

incluyen, pero no se limitan a: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (de ácido mágico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetonato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Debe reconocerse que las formas de base libre normalmente diferirán algo de sus formas de sal respectivas en propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero en cualquier caso las sales son equivalentes a sus formas de base libre respectivas para los fines de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de ácido libre, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable haciendo reacción la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales bases son hidróxidos de metales alcalinos incluyendo hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de bario y calcio, alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Sales de bases adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de zinc. Las sales de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicos, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripripilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Debe reconocerse que las formas de ácido libre normalmente diferirán algo de sus formas de sal respectivas en propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, pero en cualquier caso las sales son equivalentes a sus formas de ácido libre respectivas para los fines de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C_{1-4}), por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C_{10-18}), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tales sales permiten la preparación de compuestos tanto solubles en agua como solubles en aceite de la presente invención.

Pueden prepararse N-óxidos de compuestos según la presente invención mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.

También pueden obtenerse derivados protegidos de compuestos de la presente invención. Pueden encontrarse ejemplos de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación pueden en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse o formarse convenientemente durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Pueden prepararse convenientemente hidratos de compuestos de la presente invención mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar cualquier compuesto según la presente invención que se utiliza en forma de una sal del mismo, especialmente cuando la sal confiere al compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del compuesto o una forma de sal diferente del compuesto. La forma de sal farmacéuticamente aceptable también puede conferir inicialmente propiedades farmacocinéticas deseables al compuesto que no poseía previamente, e incluso puede afectar positivamente a la farmacodinamia del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. Un ejemplo de una propiedad farmacocinética que puede resultar afectada de manera favorable es la forma en que se transporta el compuesto a través de las membranas celulares, que a su vez puede afectar directa y positivamente a la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar de manera crítica a la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto depende habitualmente del carácter de la forma de sal particular del mismo, que se utiliza. Un experto en la técnica apreciará que una disolución acuosa del

compuesto proporcionará la absorción más rápida del compuesto en el organismo de un sujeto que está tratándose, mientras que suspensiones y disoluciones lipídicas, así como formas farmacéuticas sólidas, darán como resultado una absorción menos rápida del compuesto.

5 Composiciones que comprenden inhibidores de MEK

Puede usarse una amplia variedad de composiciones y métodos de administración conjuntamente con los compuestos de la presente invención. Tales composiciones pueden incluir, además de los compuestos de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales y otros agentes inactivos farmacéuticamente convencionales. Adicionalmente, las composiciones pueden incluir agentes activos además de los compuestos de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden incluir compuestos adicionales según la invención, y/o uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.

10 Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semilíquida o sólida, formulada de manera adecuada para la vía de administración que va a usarse. Para la administración oral, normalmente se usan cápsulas y comprimidos. Para la administración parenteral, normalmente se usa la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado tal como se describe en el presente documento.

15 Las composiciones que comprenden compuestos de la presente invención pueden administrarse o coadministrarse por vía oral, por vía parenteral, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía transdérmica, por vía sublingual, por vía intramuscular, por vía rectal, por vía transbucal, por vía intranasal, por vía liposomal, mediante inhalación, por vía vaginal, por vía intraocular, mediante administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis), por vía subcutánea, por vía intraadiposa, por vía intraarticular o por vía intratecal. Los compuestos y/o composiciones según la invención también pueden administrarse o coadministrarse en formas farmacéuticas de liberación lenta.

20 Los inhibidores de MEK y las composiciones que los comprenden pueden administrarse o coadministrarse en cualquier forma farmacéutica convencional. Co-administración en el contexto de esta invención pretende significar la administración de más de un agente terapéutico, incluyendo uno de ellos un inhibidor de MEK, en el transcurso de 25 un tratamiento coordinado para lograr un desenlace clínico mejorado. Una co-administración de este tipo también puede ser coextensiva, es decir, producirse durante períodos de tiempo solapantes.

25 Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir opcionalmente uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro disolvente sintético, agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o la alcalinidad de la composición, tales como agentes alcalinos o acidificantes o tampones como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico y ácidos orgánicos como ácido acético y cítrico. Las preparaciones parenterales pueden incluirse opcionalmente en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis única o múltiple compuestos por vidrio, plástico u otro material adecuado.

30 Cuando los compuestos según la presente invención muestran solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar los compuestos. Los expertos en la técnica conocen tales métodos e incluyen, pero no se limitan a, usar codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), usar tensioactivos, tales como Tween, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. También pueden usarse derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos en la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces.

35 40 45 Al mezclar o añadir compuestos según la presente invención a una composición, puede formarse una disolución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la composición resultante dependerá de varios factores, incluyendo el modo deseado de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz necesaria para mejorar la enfermedad que está tratándose puede determinarse empíricamente.

50 55 60 65 Las composiciones según la presente invención se proporcionan opcionalmente para su administración a seres humanos y animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para inhaladores, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, y disoluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente las sales de sodio, de los mismos. Los compuestos terapéuticamente activos desde el punto de vista farmacéutico y derivados de los mismos normalmente se formulan y se administran en formas farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas múltiples. Formas de dosis unitaria, tal como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente tal como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampollas y jeringuillas, comprimido o cápsula envasado individualmente. Las formas de

dosis unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un único recipiente para administrarse en forma de dosis unitaria separada. Los ejemplos de formas de dosis múltiple incluyen viales, botellas de comprimidos o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por tanto, forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no se separan en el envasado.

- 5 Además de uno o más compuestos según la presente invención, la composición puede comprender: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o carboximetilcelulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como goma arábiga, gelatina, glucosa, melazas, polivinilpirrolidona, celulosas y derivados de las mismas, povidona, crospovidonas y otros de tales aglutinantes conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones líquidas que pueden administrarse farmacéuticamente pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando o mezclando de otro modo un compuesto activo tal como se definió anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares, para formar una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes o agentes solubilizantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato de sodio de trietanolamina, oleato de trietanolamina y otros agentes de este tipo. Los métodos reales de preparación de tales formas farmacéuticas se conocen en la técnica, o resultarán evidentes para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15^a Edición, 1975. La composición o formulación que va a administrarse contendrá, en cualquier caso, una cantidad suficiente de un inhibidor de la presente invención para reducir la actividad de MEK *in vivo*, tratando de ese modo el estado patológico del sujeto.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 35 Las formas farmacéuticas o composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más compuestos según la presente invención en el intervalo del 0,005% al 100% (peso/peso) comprendiendo el resto sustancias adicionales tales como las descritas en el presente documento. Para la administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender opcionalmente uno o más excipientes empleados comúnmente, tales como, por ejemplo calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina sódica, talco. Tales composiciones incluyen disoluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación sostenida, tales como, pero sin limitarse a, implantes y sistemas de administración microencapsulada, y polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como colágeno, acetato de etilenvinilo, polianhídridos, polí(ácido glicólico), poliortoésteres y polí(ácido láctico) y otros. Los expertos en la técnica conocen métodos para preparar estas formulaciones. Las composiciones pueden contener opcionalmente el 0,01%-100% (peso/peso) de uno o más inhibidores de MEK, opcionalmente el 0,1-95%, y opcionalmente el 1-95%.

Pueden prepararse sales, preferiblemente sales de sodio, de los inhibidores con portadores que protegen el compuesto frente a la eliminación rápida del organismo, tales como recubrimientos o formulaciones de liberación prolongada. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente otros compuestos activos para obtener combinaciones de propiedades deseadas.

Formulaciones para administración oral

- 45 Las formas de dosificación farmacéutica orales pueden estar en forma sólida, de gel o líquida. Los ejemplos de formas farmacéuticas sólidas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los ejemplos más específicos de comprimidos orales incluyen comprimidos y pastillas para chupar masticables, fabricados por compresión que pueden tener recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar o recubrimiento pelicular. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina dura o blanda. Los gránulos y polvos pueden proporcionarse en formas efervescentes o no efervescentes. Cada uno puede combinarse con otros componentes conocidos por los expertos en la técnica.
- 50

55 En determinadas realizaciones, los compuestos según la presente invención se proporcionan como formas farmacéuticas sólidas, preferiblemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes componentes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregante; un lubricante; un deslizante, un agente edulcorante; y un agente aromatizante.

- 60 Los ejemplos de aglutinantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, goma tragacanto, disolución de glucosa, mucílago de goma arábiga, disolución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico.

- 65 Los ejemplos de diluyentes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico.

Los ejemplos de deslizantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

- 5 Los ejemplos de agentes disgregantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa y carboximetilcelulosa.
- 10 Los ejemplos de agentes colorantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de los mismos; y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina.
- 15 Los ejemplos de agentes edulcorantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina y ciclamato sódicos, y cualquier número de aromas secados por pulverización.
- 20 Los ejemplos de agentes aromatizantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y combinaciones sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tal como, pero sin limitarse a menta y salicilato de metilo.
- 25 Los ejemplos de recubrimientos antieméticos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacial y ftalatos de acetato de celulosa.
- 30 Los ejemplos de recubrimientos peliculares que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.
- 35 Si se desea administración oral, la sal del compuesto puede proporcionarse opcionalmente en una composición que la protege del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro componente de este tipo.
- 40 Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede comprender opcionalmente de manera adicional un portador líquido tal como un ácido graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden comprender opcionalmente de manera adicional otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos.
- 45 Los compuestos según la presente invención también pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, cápsula dispersable, chicle o similares. Un jarabe puede comprender opcionalmente, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas.
- 50 Los compuestos de la presente invención también pueden mezclarse con otros materiales activos que no confieren la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes de H₂ y diuréticos. Por ejemplo, si se usa un compuesto para tratar el asma o la hipertensión, puede usarse con otros broncodilatadores y agentes antihipertensores, respectivamente.
- 55 Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en comprimidos que comprenden compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o disgregan en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos con recubrimiento de azúcar pueden ser comprimidos fabricados por compresión a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos con recubrimiento pelicular pueden ser comprimidos fabricados por compresión que se han recubierto con polímeros u otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos fabricados por compresión múltiple pueden ser comprimidos fabricados por compresión obtenidos mediante más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas previamente. También pueden usarse agentes colorantes en los comprimidos. Pueden usarse agentes aromatizantes y edulcorantes en los comprimidos, y son especialmente útiles en la formación de comprimidos masticables y pastillas para chupar.
- 60 Los ejemplos de formas farmacéuticas orales líquidas que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.
- 65 Los ejemplos de disoluciones acuosas que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, elixires y jarabes. Tal como

- se usa en el presente documento, elixires se refiere a preparaciones transparentes, edulcoradas, hidroalcohólicas. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en elixires incluyen, pero no se limitan a disolventes. Los ejemplos particulares de disolventes que pueden usarse incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Tal como se usa en el presente documento, jarabes se refiere a disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden comprender además opcionalmente un conservante.
- 5 Las emulsiones se refieren a sistemas bifásicos en los que se dispersa un líquido en forma de pequeños glóbulos por la totalidad de otro líquido. Las emulsiones pueden ser opcionalmente emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en emulsiones incluyen, pero no se limitan a líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes.
- 10 Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en gránulos no efervescentes, que van a reconstituirse en una forma farmacéutica oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.
- 15 15 Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en gránulos efervescentes, que van a reconstituirse en una forma farmacéutica oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.
- 20 20 Pueden usarse opcionalmente agentes colorantes y aromatizantes en todas las formas farmacéuticas anteriores. Los ejemplos particulares de conservantes que pueden usarse incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.
- 25 25 Los ejemplos particulares de líquidos no acuosos que pueden usarse en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.
- 30 30 Los ejemplos particulares de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitano.
- 35 35 Los ejemplos particulares de agentes de suspensión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y goma arábiga. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina.
- 40 40 Los ejemplos particulares de agentes humectantes que pueden usarse incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y laurel éter de polioxietileno. Los ejemplos particulares de ácidos orgánicos que pueden usarse incluyen ácido cítrico y tartárico.
- 45 45 Las fuentes de dióxido de carbono que pueden usarse en composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, y mezclas de los mismos. Los ejemplos particulares de agentes aromatizantes que pueden usarse incluyen aromas naturales extraídos de plantas tales como frutas y combinaciones sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable del gusto.
- 50 50 Para una forma farmacéutica sólida, la disolución o suspensión, en por ejemplo carbonato de propileno, aceites vegetales y triglicéridos, preferiblemente se encapsula en una cápsula de gelatina. Tales disoluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma farmacéutica líquida, la disolución, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para su administración.
- 55 55 Alternativamente, las formulaciones orales líquidas o semisólidas pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros portadores de este tipo, y encapsularse estas disoluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las expuestas en las patentes estadounidenses n.^{os} Re 28.819 y 4.358.603.
- 60 60 Inyectables, disoluciones y emulsiones
- 65 La presente invención también se refiere a composiciones diseñadas para administrar los compuestos de la presente invención mediante administración parenteral, caracterizada generalmente por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. Las composiciones inyectables pueden prepararse de cualquier forma convencional, por ejemplo como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en

líquido antes de la inyección, o como emulsiones.

- Los ejemplos de excipientes que pueden usarse conjuntamente con composiciones inyectables según la presente invención incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables también pueden comprender opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad y otros agentes de este tipo, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En el presente documento también se contempla la implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de manera que se mantenga un nivel constante de dosificación (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 3.710.795). El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del sujeto.
- La administración parenteral de las formulaciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen disoluciones estériles preparadas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en el presente documento, preparados para combinarse con un disolvente justo antes de su uso, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles preparadas para inyección, productos insolubles secos estériles preparados para combinarse con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las disoluciones pueden ser o bien acuosas o bien no acuosas.
- Cuando se administran por vía intravenosa, los ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS) y disoluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y propilenglicol y mezclas de los mismos.
- Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse opcionalmente en preparaciones parenterales incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.
- Los ejemplos de vehículos acuosos que pueden usarse opcionalmente incluyen inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección acuosa estéril, inyección Ringer lactato y dextrosa.
- Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que pueden usarse opcionalmente incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de cacahuete.
- Pueden añadirse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a preparaciones parenterales, particularmente cuando las preparaciones se envasan en recipientes de múltiples dosis y por tanto están diseñadas para almacenarse y para que se retiren múltiples alícuotas. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden usarse incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres metílicos y propílicos del ácido p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.
- Los ejemplos de agentes isotónicos que pueden usarse incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los ejemplos de tampones que pueden usarse incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que pueden usarse incluyen bisulfato de sodio. Los ejemplos de anestésicos locales que pueden usarse incluyen clorhidrato de procaína. Los ejemplos de agentes de suspensión y dispersión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmelcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA.
- Los portadores farmacéuticos también pueden incluir opcionalmente alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para el ajuste del pH.
- La concentración de un inhibidor en la formulación parenteral puede ajustarse de modo que una inyección administre una cantidad farmacéuticamente eficaz suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor y/o la dosificación que va a usarse dependerá finalmente de la edad, el peso y el estado del paciente o el animal, tal como se conoce en la técnica.
- Las preparaciones parenterales de dosis unitaria pueden envasarse en una ampolla, un vial o una jeringuilla con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, tal como se conoce y se pone en práctica en la técnica.
- Las composiciones inyectables pueden diseñarse para administración local y sistémica. Normalmente, se formula una dosificación terapéuticamente eficaz para que contenga una concentración de al menos aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 90% p/p o más, preferiblemente más del 1% p/p del inhibidor de MEK para el/los tejido(s) tratado(s). El inhibidor puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más

pequeñas que van a administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y la duración precisas del tratamiento serán una función de la ubicación donde se administra por vía parenteral la composición, del portador y de otras variables que pueden determinarse empíricamente usando protocolos de pruebas conocidos o mediante extrapolación de datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Debe indicarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, puede ser necesario ajustar los regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por tanto, los intervalos de concentración expuestos en el presente documento pretenden ser a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la puesta en práctica de las formulaciones reivindicadas.

El inhibidor de MEK puede suspenderse opcionalmente en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivatizarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo en modo de administración deseado y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas del estado patológico y puede determinarse empíricamente.

Polvos liofilizados

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados también pueden formularse como sólidos o geles.

Puede prepararse polvo liofilizado, estéril, disolviendo el compuesto en una disolución tampón de fosfato de sodio que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La posterior filtración en condiciones estériles de la disolución seguido por liofilización en condiciones normales conocidas por los expertos en la técnica proporciona la formulación deseada. Brevemente, el polvo liofilizado puede prepararse opcionalmente disolviendo dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, aproximadamente en el 1-20%, de manera preferible aproximadamente del 5 al 15%, en un tampón adecuado, tal como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro de tales tampones conocidos por los expertos en la técnica, normalmente, a aproximadamente pH neutro. Entonces, se añade un inhibidor de MEK a la mezcla resultante, preferiblemente por encima de la temperatura ambiente, más preferiblemente a aproximadamente 30-35°C, y se agita hasta que se disuelve. Se diluye la mezcla resultante añadiendo más tampón a una concentración deseada. La mezcla resultante se filtra en condiciones estériles o se trata para eliminar materiales particulados y para garantizar la esterilidad y se reparte en viales para la liofilización. Cada vial puede contener una dosificación única o dosificaciones múltiples del inhibidor.

Administración tópica

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como mezclas tópicas. Las mezclas tópicas pueden usarse para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, disoluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para la administración tópica.

Los inhibidores de MEK pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como mediante inhalación (véanse las patentes estadounidenses n.^{os} 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en forma de un aerosol o disolución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación normalmente tendrán diámetros inferiores a 50 micrómetros, preferiblemente inferiores a 10 micrómetros.

Los inhibidores también pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación en el ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para la administración transdérmica y también para la administración a los ojos o la mucosa, o para terapias mediante inhalación. También pueden administrarse disoluciones nasales del inhibidor de MEK solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones para otras vías de administración

Dependiendo del estado patológico que está tratándose, también pueden usarse otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal. Por ejemplo, formas de dosificación farmacéutica para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Supositorios rectales, tal como se usa en el presente documento, significan cuerpos sólidos para su inserción en el recto que se funden o se ablandan a la temperatura corporal liberando uno o más principios farmacológicos o

terapéuticamente activos. Sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen mantequilla de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, Carbowax, (polietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los

5 supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse o bien mediante el método de compresión o bien mediante moldeo. El peso típico de un suppositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal pueden fabricarse usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos métodos que para las formulaciones para administración oral.

10 Ejemplos de formulaciones

A continuación se muestran ejemplos particulares de formulaciones orales, intravenosas y en comprimidos que pueden usarse opcionalmente con compuestos de la presente invención. Se indica que estas formulaciones pueden variarse dependiendo del compuesto particular que se esté usando y de la indicación para la que va a usarse la formulación.

FORMULACIÓN ORAL

Compuesto de la presente invención	10-100 mg
Ácido cítrico monohidratado	105 mg
Hidróxido de sodio	18 mg
Aromatizante	
Agua	c.s.p 100 ml

FORMULACIÓN INTRAVENOSA

Compuesto de la presente invención	0,1-10 mg
Dextrosa monohidratada	c.s.p. hacerla isotónica
Ácido cítrico monohidratado	1,05 mg
Hidróxido de sodio	0,18 mg
Agua para inyección	c.s.p 1,0 ml

FORMULACIÓN EN COMPRIMIDOS

Compuesto de la presente invención	1%
Celulosa microcristalina	73%
Ácido esteárico	25%
Silice coloidal	1%

20 Kits que comprenden inhibidores de MEK

La invención también se refiere a kits y otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con MEK. Se indica que las enfermedades pretenden cubrir todos los estados para los que MEK posee actividad que contribuye a la patología y/o la sintomatología del estado.

25 En una realización, se proporciona un kit comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado patológico para el que va a administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis única o múltiple.

30 En otra realización, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un recipiente para albergar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado patológico para el que va a administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones referentes a cómo administrar la composición. El kit también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración

de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis única o múltiple.

Se indica que el material de envasado usado en kits y artículos de fabricación según la presente invención puede formar una pluralidad de recipientes divididos tales como una botella dividida o un paquete de lámina dividido. El 5 recipiente puede ser de cualquier conformación o forma convencional tal como se conoce en la técnica que está compuesto por un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella o bote de vidrio o plástico, una bolsa que puede volver a cerrarse (por ejemplo, para albergar un "relleno" de comprimidos para su colocación en un recipiente diferente) o un paquete de blister con dosis individuales para presionar hacia fuera el paquete según un calendario terapéutico. El recipiente que se emplea dependerá de la forma farmacéutica 10 exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional no se usaría generalmente para albergar una suspensión líquida. Es factible que puedan usarse más de un recipiente juntos en un único paquete para comercializar una forma farmacéutica única. Por ejemplo, los comprimidos pueden contenerse en una botella que a su vez está contenida dentro de una caja. Normalmente el kit incluye indicaciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se 15 administran preferiblemente en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran a intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que prescribe desea el ajuste de la dosis de los componentes individuales de la combinación.

Un particular ejemplo de un kit según la presente invención es un denominado paquete de blister. Los paquetes de 20 blister se conocen bien en la industria de envasado y se están usando ampliamente para el envasado de formas de dosificación farmacéutica unitarias (comprimidos, cápsulas, y similares). Los paquetes de blister generalmente consisten en una hoja de un material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material de plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman rebajes en la lámina de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y la conformación de los comprimidos o cápsulas individuales que van a envasarse o 25 pueden tener el tamaño y la conformación para alojar múltiples comprimidos y/o cápsulas que van a envasarse. A continuación, se colocan los comprimidos o cápsulas en los rebajes en consecuencia y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta con respecto a la dirección en la que se formaron los rebajes. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, según se deseé, en los rebajes entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente, la 30 resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden extraerse del paquete de blister aplicando presión manualmente sobre los rebajes mediante lo cual se forma una abertura en la hoja en el lugar del rebaje. El comprimido o cápsula puede extraerse entonces a través de dicha abertura.

Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una por una en el 35 orden del uso deseado. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un sistema de ayuda recuerdo, para facilitar adicionalmente el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de un sistema de ayuda de recuerdo de este tipo es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de un sistema de ayuda de recuerdo de este tipo es una memoria en microchip alimentada por baterías acoplada con un sistema de lectura de cristal líquido o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la 40 última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la siguiente dosis.

Dosificación, huésped y seguridad

Los compuestos de la presente invención son estables y pueden usarse de manera segura. En particular, los 45 compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de MEK para una variedad de sujetos (por ejemplo, seres humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos). La dosis óptima puede variar dependiendo de condiciones tales como, por ejemplo, el tipo de sujeto, el peso corporal del sujeto, la vía de administración y propiedades específicas del compuesto particular que se está usando. En general, la dosis diaria para administración oral a un adulto (peso corporal de aproximadamente 60 kg) es aproximadamente de 1 a 1000 mg, aproximadamente de 3 a 300 mg o aproximadamente de 10 a 200 mg. Se apreciará que la dosis diaria puede administrarse en una administración única o en múltiples (por ejemplo, 2 ó 3) partes al día.

Terapias de combinación

Una amplia variedad de agentes terapéuticos pueden tener un efecto terapéutico aditivo o sinérgico con los 55 inhibidores de MEK según la presente invención. Tales agentes terapéuticos pueden combinarse de manera aditiva o sinérgica con los inhibidores de MEK para inhibir el crecimiento celular indeseable, tal como crecimiento celular inapropiado dando como resultado condiciones benignas indeseables o crecimiento tumoral.

En una realización, se proporciona un método para tratar un estado patológico de proliferación celular que comprende tratar a las células con un compuesto según la presente invención en combinación con un agente anti-proliferativo, en el que las células se tratan con el compuesto según la presente invención antes, al mismo tiempo y/o después de que las células se traten con el agente anti-proliferativo, denominado en el presente documento terapia de combinación. Se indica que el tratamiento de un agente antes de otro se denomina en el presente 60 documento terapia secuencial, aunque los agentes también se administren juntos. Se indica que la terapia de combinación pretende cubrir cuando los agentes se administran antes o uno tras otro (terapia secuencial) así como

65

cuando los agentes se administran al mismo tiempo.

Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerígenos, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas y agentes biológicos.

5 Los agentes alquilantes son compuestos polifuncionales que tienen capacidad para sustituir iones hidrógeno por grupos alquilo. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, biscloroetilaminas (mostazas nitrogenadas, por ejemplo clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo, tiotepa), alcanosulfonatos de alquilo (por ejemplo busulfano), nitrosoureas (por ejemplo carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazine y procarbazina), compuestos de platino (carboplatino y cisplatino). Estos compuestos reaccionan con grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, carboxilo e imidazol. En condiciones fisiológicas, estos grupos se ionizan y producen un ión cargado positivamente que se une a ácidos nucleicos y proteínas susceptibles, lo que conduce a detención del ciclo celular y/o muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y un agente alquilante puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

10 20 Los agentes antibióticos son un grupo de fármacos que se producen de manera similar a los antibióticos como una modificación de productos naturales. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas (por ejemplo doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y antracenodiona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular dirigiéndose a componentes celulares diferentes. Por ejemplo, se cree generalmente que las antraciclinas interfieren con la acción de la ADN topoisomerasa II en regiones de ADN transcripcionalmente activo, lo que conduce a escisiones en la hebra de ADN. Se cree generalmente que la bleomicina forma quelatos con hierro y forma un complejo activado que entonces se une a bases de ADN, produciendo escisiones de hebra y muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y un agente antibiótico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

15 25 30 35 40 Los agentes antimetabólicos son un grupo de fármacos que interfieren con los procesos metabólicos vitales para la fisiología y la proliferación de células de cáncer. Las células cancerosas que proliferan activamente requieren la síntesis continua de grandes cantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y otros constituyentes celulares vitales. Muchos de los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleósidos de purina o pirimidina o inhiben las enzimas de la replicación del ADN. Algunos antimetabolitos también interfieren con la síntesis de ribonucleósidos y ARN y/o también con el metabolismo de aminoácidos y la síntesis de proteínas. Al interferir con la síntesis de constituyentes celulares vitales, los antimetabolitos pueden retrasar o detener el crecimiento de células cancerosas. Los ejemplos de agentes antimetabólicos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUDR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa y gemcitabina. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y un agente antimetabólico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

45 50 Los agentes hormonales son un grupo de fármacos que regulan el crecimiento y el desarrollo de sus órganos diana. La mayoría de los agentes hormonales son esteroides sexuales y sus derivados y análogos de los mismos, tales como estrógenos, andrógenos y progestinas. Estos agentes hormonales pueden servir como antagonistas de receptores para esteroides sexuales para regular por disminución la expresión de los receptores y la transcripción de genes vitales. Los ejemplos de tales agentes hormonales son estrógenos sintéticos (por ejemplo dietilestilbestrol), antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida, flutamida), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), ketoconazol, acetato de goserelina, leuprorelin, acetato de megestrol y mifepristona. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y un agente hormonal puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

55 60 Los agentes derivados de plantas son un grupo de fármacos que se derivan de plantas o se modifican basándose en la estructura molecular de los agentes. Los ejemplos de agentes derivados de plantas incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26)), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de plantas generalmente actúan como agentes antimicóticos que se unen a tubulina e inhiben la mitosis. Se cree que las podofilotoxinas tales como etopósido interfieren con la síntesis del ADN interaccionando con topoisomerasa II, lo que conduce a escisión en la hebra de ADN. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y un agente derivado de plantas puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre el cáncer y reducir los efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

65 Los agentes biológicos son un grupo de biomoléculas que provocan regresión del cáncer/tumor cuando se usan solos o en combinación con quimioterapia y/o radioterapia. Los ejemplos de agentes biológicos incluyen, pero no se limitan a, proteínas que modulan el sistema inmunitario tales como citocinas, anticuerpos monoclonales frente a

antígenos tumorales, genes supresores de tumor y vacunas frente al cáncer. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y un agente biológico puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre el cáncer y reducir los posibles efectos secundarios asociados con estos agentes quimioterápicos.

5 Las citocinas poseen actividad inmunomoduladora profunda. Algunas citocinas tales como interleucina 2 (IL-2, aldesleucina) e interferón han demostrado actividad antitumoral y se han aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de células renales y melanoma maligno metastásico. La IL-2 es un factor de crecimiento de células T que es fundamental para las respuestas inmunitarias mediadas por células T. Se cree que los efectos antitumorales selectivos de la IL-2 en algunos pacientes son el resultado de una respuesta inmunitaria mediada por células que diferencia entre la propia y la no propia. Los ejemplos de interleucinas que pueden usarse conjuntamente con un inhibidor de MEK incluyen, pero no se limitan a, interleucina 2 (IL-2) e interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12).

10 15 El interferón incluye más de 23 subtipos relacionados con actividades solapantes, estando todos los subtipos de IFN dentro del alcance de la presente invención. El IFN ha demostrado actividad frente a muchos tumores malignos sólidos y hematológicos, pareciendo ser estos últimos particularmente sensibles.

20 Otras citocinas que pueden usarse conjuntamente con un inhibidor de MEK incluyen aquellas citocinas que ejercen efectos profundos sobre la hematopoyesis y las funciones inmunitarias. Los ejemplos de tales citocinas incluyen, pero no se limitan a eritropoyetina, CSF de granulocitos (filgrastina) y CSF de granulocitos-macrófagos (sargramostim). Estas citocinas pueden usarse conjuntamente con un inhibidor de MEK para reducir la toxicidad mielopoyética inducida por quimioterapia.

25 30 También pueden usarse otros agentes inmunomoduladores distintos a las citocinas conjuntamente con un inhibidor de MEK para inhibir el crecimiento celular anómalo. Los ejemplos de tales agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a bacilo de Calmette-Guerin, levamisol y octreotida, un octapeptido de acción prolongada que imita los efectos de la hormona somatostatina que se produce de manera natural.

35 40 Los anticuerpos monoclonales frente a antígenos tumorales son anticuerpos provocados frente a antígenos expresados por tumores, preferiblemente antígenos específicos de tumor. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal HERCEPTIN® (trastuzumab) surge frente al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que se sobreexpresa en algunos tumores de mama incluyendo el cáncer de mama metastásico. La sobreexpresión de la proteína HER2 se asocia con enfermedad más agresiva y pronóstico peor en clínica. HERCEPTIN® se usa como agente único para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y HERCEPTIN® puede tener efectos terapéuticos sinérgicos sobre tumores, especialmente sobre cánceres metastásicos.

45 50 Otro ejemplo de anticuerpos monoclonales frente a antígenos tumorales es RITUXAN® (rituximab) que surge frente a CD20 en células de linfoma y reducen selectivamente las células pre-B y B maduras CD20⁺ normales y malignas. RITUXAN® se usa como agente único para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, CD20⁺ con recidiva, que no responde al tratamiento de bajo grado o folicular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y RITUXAN® puede tener efectos terapéuticos sinérgicos no sólo sobre el linfoma, sino también sobre otras formas o tipos de tumores malignos.

55 60 Los genes supresores de tumores son genes que funcionan para inhibir el crecimiento celular y los ciclos de división, evitando por tanto el desarrollo de neoplasia. Las mutaciones en los genes supresores de tumor hacen que la célula ignore uno o más de los componentes de la red de señales inhibidoras, superando los puntos de control del ciclo y dando como resultado una tasa superior de crecimiento celular controlado-cáncer. Los ejemplos de los genes supresores de tumor incluyen, pero no se limitan a, DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 y BRCA2.

65 DPC-4 está implicado en el cáncer pancreático y participa en una ruta citoplasmática que inhibe la división celular. NF-1 codifica para una proteína que inhibe Ras, una proteína inhibidora citoplasmática. NF-1 está implicada en neurofibroma y feocromocitomas del sistema nervioso y en la leucemia mieloide. NF-2 codifica para una proteína nuclear que está implicada en meningioma, schwannoma y ependimoma del sistema nervioso. RB codifica para la proteína pRB, una proteína nuclear que es un inhibidor principal del ciclo celular. RB está implicada en retinoblastoma así como en cáncer de huesos, de vejiga, de pulmón de células pequeñas y de mama. P53 codifica para la proteína p53 que regula la división celular y puede inducir apoptosis. Se encuentra mutación y/o falta de acción de p53 una amplia variedad de cánceres. WT1 está implicado en el tumor de Wilms de los riñones. BRCA1 está implicado en cáncer de mama y de ovario, y BRCA2 está implicado en cáncer de mama. El gen supresor tumoral puede transferirse a las células tumorales donde ejerce sus funciones de supresión tumoral. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de MEK y un supresor tumoral puede tener efectos terapéuticos sinérgicos en pacientes que padecen diversas formas de cánceres.

70 75 Las vacunas frente al cáncer son un grupo de agentes que inducen la respuesta inmunitaria específica del organismo frente a tumores. La mayoría de las vacunas frente al cáncer en investigación y desarrollo y ensayos clínicos son antígenos asociados a tumores (TAA). Los TAA son estructuras (es decir proteínas, enzimas o hidratos

- de carbono) que están presentes en células tumorales y relativamente ausentes o disminuidas en células normales. En virtud de ser bastante exclusivos de la célula tumoral, los TAA proporcionan dianas para el sistema inmunitario para reconocer y producir su destrucción. Los ejemplos de TAA incluyen, pero no se limitan a, gangliósidos (GM2), antígeno específico de próstata (PSA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembionario (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo cáncer de mama, de pulmón, gástrico y de páncreas), antígenos asociados con melanoma (MART-1, gp100, MAGE 1,3, tirosinasa), fragmentos E6 y E7 de papilomavirus, células completas o partes/lisados de células tumorales antólogas y células tumorales alogénicas.
- 5 Puede usarse un adyuvante para aumentar la respuesta inmunitaria a TAA. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), lipopolisacáridos endotoxinas, hemocianina de lapa californiana (GKLH), interleucina 2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y citoxano, un agente quimioterápico que se cree que reduce la supresión inducida por tumor cuando se administra a dosis bajas.
- 10 15 Los ejemplos adicionales de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la señalización P13/Akt. Los ejemplos de inhibidores de P13/Akt que pueden usarse en combinación con inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los ejemplos de inhibidores de HER2 incluyen, pero no se limitan a, Herceptin® (trastuzumab) y Tykerb® (lapatinib). Tykerb®, una molécula pequeña que puede administrarse por vía oral, inhibe los componentes tirosina cinasa de los receptores ErbB1 y ErbB2. La estimulación de ErbB1 y ErbB2 está asociada con la proliferación celular y con múltiples procedimientos implicados en la progresión, invasión y metástasis tumorales. Se ha notificado sobreexpresión de estos receptores en una variedad de tumores humanos y se ha asociado con un mal pronóstico y supervivencia global reducida.
- 20 25 30 Los ejemplos todavía adicionales de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC). Los ejemplos de inhibidores de HDAC que pueden usarse en combinación con inhibidores de MEK incluyen, pero no se limitan a, ácido suberoilnilida-hidroxámico (SAHA).
- Ejemplos**
- Preparación de inhibidores de MEK
- 35 Pueden desarrollarse diversos métodos para sintetizar los compuestos según la presente invención. Métodos representativos para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los ejemplos. Se indica, sin embargo, que los compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse mediante otras rutas sintéticas que pueden concebirse.
- 40 45 Se reconocerá fácilmente que determinados compuestos según la presente invención tienen átomos con enlaces con otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de compuestos según la presente invención puede dar como resultado la creación de mezclas de diferente estereoisómeros (es decir, enantiómeros y diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la citación de un compuesto pretende abarcar todos los posibles estereoisómeros diferentes.
- 50 55 Se conocen diversos métodos para separar mezclas de estereoisómeros diferentes tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómicos. Entonces pueden separarse los diastereómeros con el fin de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. También pueden usarse complejos que pueden disociarse para resolver enantiómeros (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalina). Los diastereómeros normalmente tienen propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechándose de estas diferencias. Por ejemplo, los diastereómeros pueden separarse normalmente mediante cromatografía o mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. Puede encontrarse una descripción más detallada de técnicas que pueden usarse para resolver estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).
- 60 65 Los compuestos según la presente invención también pueden prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y las bases orgánicos e inorgánicos adecuados para la preparación de la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos se exponen en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o productos intermedios.

- Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto en forma de sal de adición de ácido puede convertirse en la base libre correspondiente tratando con una base adecuada (por ejemplo, disolución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto en forma de sal de adición de base puede convertirse en el ácido libre correspondiente tratando con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).
- 5 Los N-óxidos de compuestos según la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de partida apropiado.
- 10 15 Pueden prepararse compuestos en forma no oxidada a partir de N-óxidos de compuestos tratando con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a de 0 a 80°C.
- 20 25 30 35 40 45 50 Pueden obtenerse derivados protegidos los compuestos mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Puede encontrarse una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.
- Los compuestos según la presente invención pueden prepararse o formarse convenientemente durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Pueden prepararse convenientemente hidratos de compuestos de la presente invención mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.
- Los compuestos según la presente invención también pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómicos, separando los diastereoisómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de los enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos, se prefieren complejos que pueden disociarse (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalina). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechándose de estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía o, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates y Resoluciones, John Wiley & Sons, Inc. (1981).
- Tal como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos coinciden con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Generalmente se usan abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva:

μl (microlitros)	Ac (acetilo)
atm (atmósfera)	ATP (adenosina trifosfato)
BOC (ter-butiloxicarbonilo)	BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico)
BSA (albúmina sérica bovina)	CBZ (benciloxicarbonilo)
CDI (1,1-carbonildimidazol)	DCC (diciclohexilcarbodiimida)
DCE (dicloroetano)	DCM (diclorometano)
DMAP (4-dimetilaminopiridina)	DME (1,2-dimetoxietano)
DMF (N,N-dimetilformamida)	DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea)
DMSO (dimetilsulfóxido)	EDCI (clorhidrato de etilcarbodiimida)

EDTA (ácido etilendiaminotetraacético)	Et (etilo)
Et ₂ O (dietil éter)	EtOAc (acetato de etilo)
FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo)	g (gramos)
h (horas)	HOAc o AcOH (ácido acético)
HOBT (1-hidroxibenzotriazol)	HOSu (N-hidroxisuccinimida)
HPLC (cromatografía de líquidos a alta presión)	Hz (hertzios)
i.v. (intravenoso)	IBCF (cloroformiato de isobutilo)
i-PrOH (isopropanol)	L (litros)
M (molar)	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)
Me (metilo)	MeOH (metanol)
mg (miligramos)	MHz (megahercios)
min. (minutos)	ml (mililitros)
mM (milimolar)	mmol (milimoles)
mol (moles)	MOPS (ácido morfolinopropanesulfónico)
mp (punto de fusión)	NaOAc (acetato de sodio)
OMe (metoxilo)	psi (libras por pulgada cuadrada)
RP (fase inversa)	TA (temperatura ambiente)
SPA (ensayo de proximidad de centelleo)	TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio)
TBS (t-butildimetilsililo)	tBu (terc-butilo)
TEA (triethylamina)	TFA (ácido trifluoroacético)
TFAA (anhídrido trifluoroacético)	THF (tetrahidrofurano)
TIPS (triisopropilsililo)	TLC (cromatografía en capa final)
TMS (trimetilsililo)	TMSE (2-(trimetilsilil)etilo)
Tr (tiempo de retención)	

Todas las referencias a éter o Et₂O son a dietil éter; y salmuera se refiere a una disolución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan bajo una atmósfera inerte a TA a menos que se indique lo contrario.

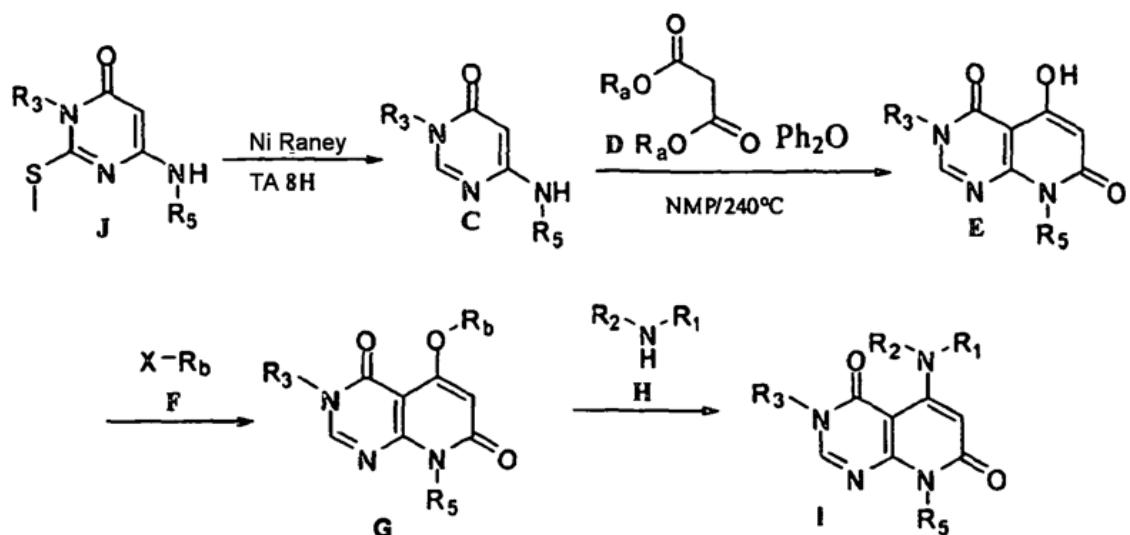
- 5 Los espectros de ¹H RMN se registraron en un dispositivo Bruker Avance 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento son en unidades de hercio (Hz). Los patrones de fraccionamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).
- 10 10 Los espectros de masas (EM) de baja resolución y los datos de pureza del compuesto se adquirieron en un sistema de cuadrupolo único CL/EM Waters ZQ equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI), detector UV (220 y 254 nm) y detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD). La cromatografía en capa fina se realizó en placas de gel de sílice de 0,25 mm de E. Merck (60F-254), se visualizó con luz UV, ácido etanólico-fosfomolárbico al 5%, disolución de ninhidrina o p-anisaldehído. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó en gel de sílice (230-400 de malla, Merck).
- 15 20 Los materiales de partida y reactivos usados en preparar estos compuestos o bien están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos para un experto habitual en la técnica, siguiendo procedimientos descritos en referencias convencionales tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 y sup., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4^a ed., John Wiley and Sons, Nueva York, NY; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Nueva York, 1989.

25 Las descripciones en su totalidad de todos los documentos enumerados a lo largo de esta solicitud se incorporan en

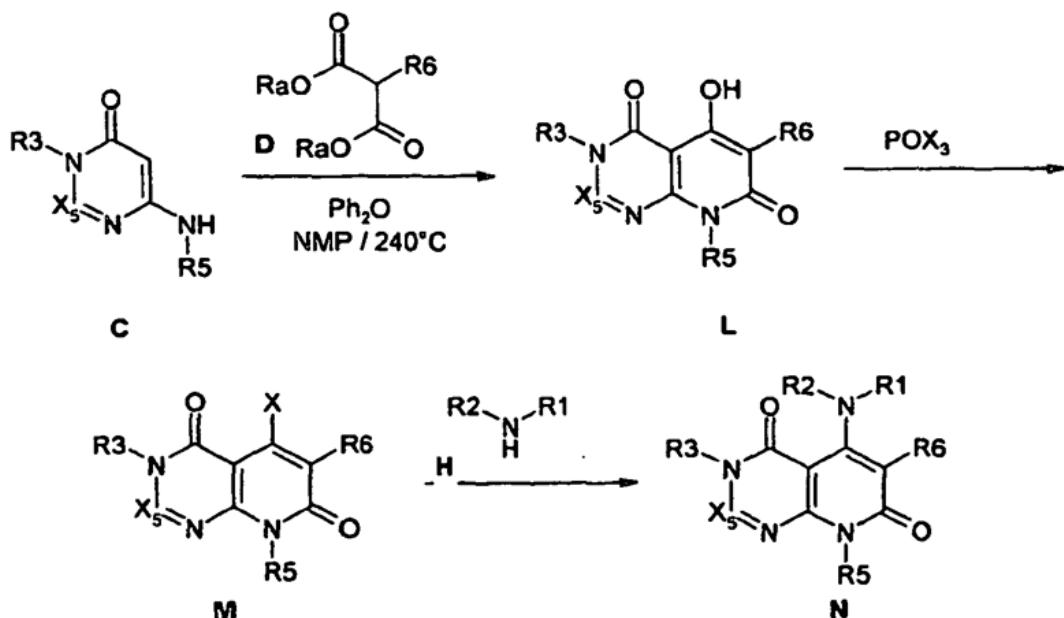
el presente documento como referencia.

Esquemas sintéticos para compuestos de la presente invención

- 5 Pueden sintetizarse compuestos según la presente invención según los esquemas de reacción mostrados a continuación. Podrían concebirse fácilmente otros esquemas de reacción por los expertos en la técnica. Debe apreciarse también que pueden variarse una variedad de diferentes disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción para optimizar los rendimientos de las reacciones.
- 10 En las reacciones descritas a continuación en el presente documento puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales según la práctica convencional, por ejemplo véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley y Sons, 1991.
- 15 Esquema 1



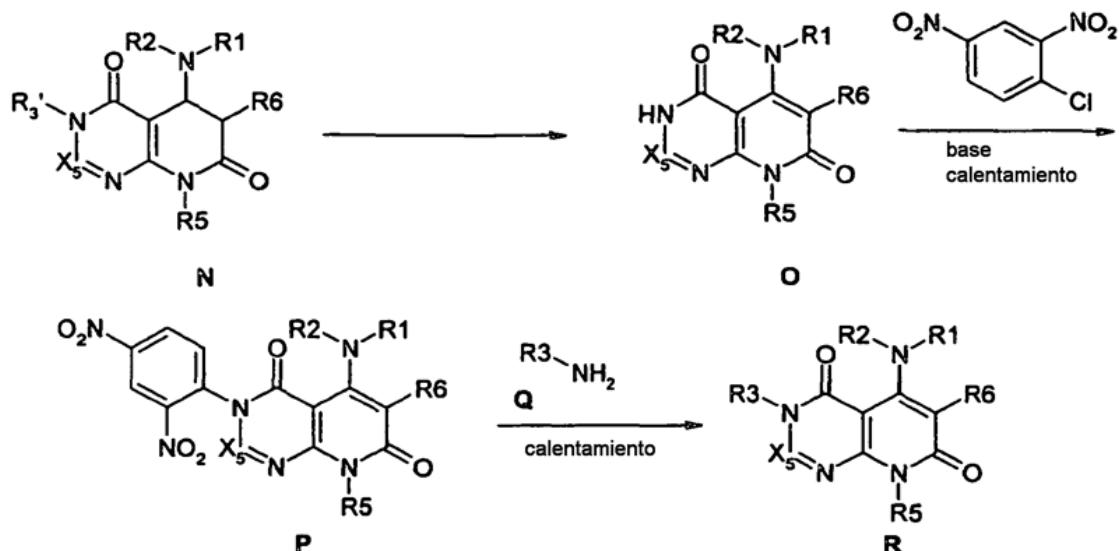
- 20 También pueden prepararse compuestos de la presente invención tal como se muestra en el esquema 1. La desulfurización del compuesto J con níquel Raney proporciona el compuesto C ($X_5=CH$; $R_4=H$), que entonces se cicla (por ejemplo, en una reacción con microondas) con el compuesto D para producir el compuesto E ($X_1=CH$; $X_5=CH$; $R_4=H$). La reacción del compuesto E con el compuesto F da el compuesto G ($X_1=CH$; $X_5=CH$; $R_4=H$). Una reacción de desplazamiento del compuesto G con el compuesto H produce el compuesto I ($X_1=CH$; $X_5=CH$; $R_4=H$).
- 25 Esquema 2



Se muestra en el esquema 2 una ruta sintética general para producir compuestos de la presente invención. El compuesto C se cicla (por ejemplo, en una reacción con microondas o condiciones de calentamiento) con el compuesto D para producir el compuesto L ($\text{R}_6=\text{alquilo}$). La reacción del compuesto L con POX_3 , (por ejemplo, X es Cl o Br) da el compuesto M. Una reacción de desplazamiento entre el compuesto M y el compuesto H produce el compuesto N. En realizaciones particulares, R_1 del compuesto N es un arilo sustituido o no sustituido.

Esquema 3

10



Cuando R_3' es un grupo protector (por ejemplo, PMB), el compuesto N puede desprotegerse mediante la eliminación de R_3' para dar el compuesto O que, tras calentar con 1-cloro-2,4-dinitrobenceno en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o similares, da el compuesto P. El compuesto P puede tratarse entonces con la amina primaria Q en condiciones de calor para proporcionar el compuesto R.

Pueden separarse componentes quirales y purificarse usando una variedad de técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden purificarse componentes quirales usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). En una variación particular, se realizan análisis por SFC/EM analíticos usando un sistema de SFC analítico Berger (AutoChem, Newark, DE) que consiste en un módulo de control de fluidos de doble bomba de SFC Berger con una bomba de fluidos supercríticos Berger FCM 1100/1200 y una bomba de fluido modificador FCM 1200, un horno Berger TCM 2000 y un inyector automático Alcott 718. El sistema integrado puede controlarse mediante el software BI-SFC Chemstation versión 3.4. La detección puede lograrse con un detector Waters ZQ 2000 que

funciona en modo positivo con una interfaz ESI y un intervalo de exploración de desde 200-800 Da con 0,5 segundos por exploración. Pueden realizarse separaciones cromatográficas en una columna ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H o ChiralCel OJ-H (5 μ , 4,6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) con del 10 al 40% de metanol como modificador y con o sin acetato de amonio (10 mM). Puede utilizarse cualquiera de una variedad de velocidades de flujo incluyendo, por ejemplo, 1,5 ó 3,5 ml/min. con una presión de entrada fijada a 100 bar. Adicionalmente, pueden usarse una variedad de condiciones de inyección de muestras incluyendo, por ejemplo, inyecciones de muestras de o bien 5 o bien 10 μ l en metanol a 0,1 mg/ml de concentración.

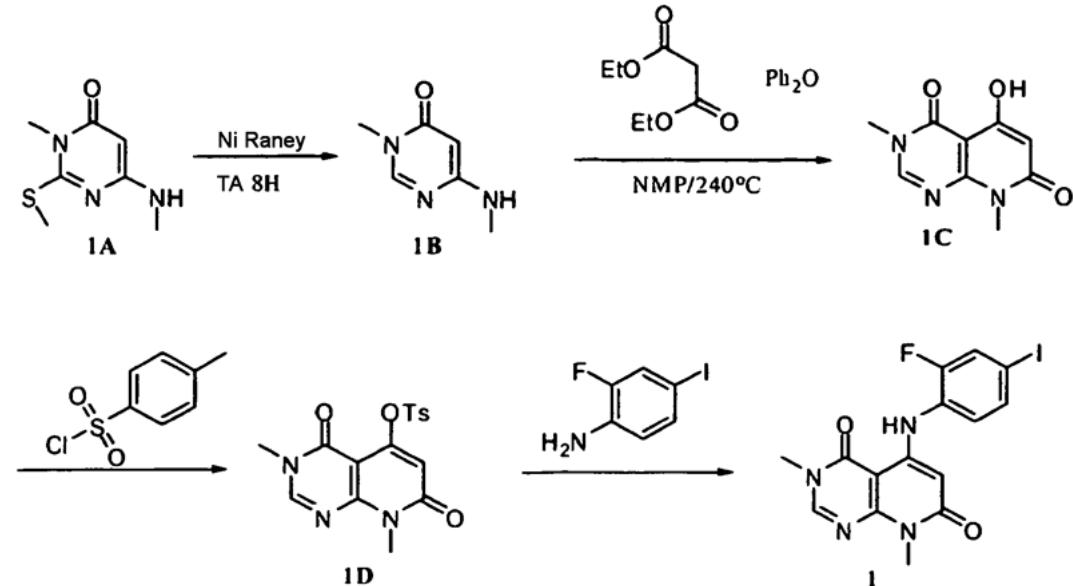
- 5 En otra variación, se realizan separaciones quirales preparativas usando un sistema de purificación mediante SFC Berger MultiGram II. Por ejemplo, pueden cargarse muestras sobre una columna ChiralPak AD (21 x 250 mm, 10 μ). En variaciones particulares, la velocidad de flujo para la separación puede ser de 70 ml/min., el volumen de inyección de hasta 2 ml y la presión de entrada puede estar fijada a 130 bar. Pueden aplicarse inyecciones apiladas para aumentar la eficacia.
- 10 15 En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse de entre los diversos sustituyentes por lo demás enseñados en el presente documento en el presente documento.

20 Se exponen en el presente documento descripciones de las síntesis de compuestos particulares según la presente invención basadas en el esquema de reacción anterior.

Ejemplos de inhibidores de MEK

- 25 La presente invención se muestra a modo de ejemplo adicionalmente, pero sin estar limitada por, los siguientes ejemplos que describen la síntesis de compuestos particulares según la invención.

Ejemplo 1: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



- 30 En referencia al esquema 1, se suspendió 3-metil-6-(methylamino)-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (compuesto 1A; 650 mg, 0,35 mmol, 1 eq.) en metanol (5 ml). Se añadió un gran exceso de níquel Raney en agua (aprox. 5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche produciendo el compuesto 1B. Se confirmó el producto mediante CLEM. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido varias veces con metanol. Entonces se eliminó el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida con MeOH:DCM 1:10 dejando 3-metil-6-(methylamino)pirimidin-4(3H)-ona (compuesto 1B) como un sólido de color amarillo/verde (380 mg, 86%). 1 H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,78 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 5,22 (s. a., 1 H) 8,10 (s. a., 1 H); [M+H] calc. para $C_5H_7N_3O$, 126; hallado, 126.
- 35 40 Se disolvieron 3-metil-6-(methylamino)pirimidin-4(3H)-ona (compuesto 1B; 400 mg, 2,88 mmol, 1 eq.), malonato de dietilo (873 ml, 5,76 mmol, 2 eq.) y fenil éter (915 ml, 5,76 mmol, 2 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml, 20 mmol). Se colocó la mezcla en un reactor de microondas a 240°C durante 30 minutos produciendo 5-hidroxi-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (compuesto 1C). Se confirmó el producto mediante CL-EM y se aisló mediante HPLC dando 125 mg (21%) de compuesto 1C. [M+H] calc. para $C_9H_9N_3O_3$, 208; hallado, 208.

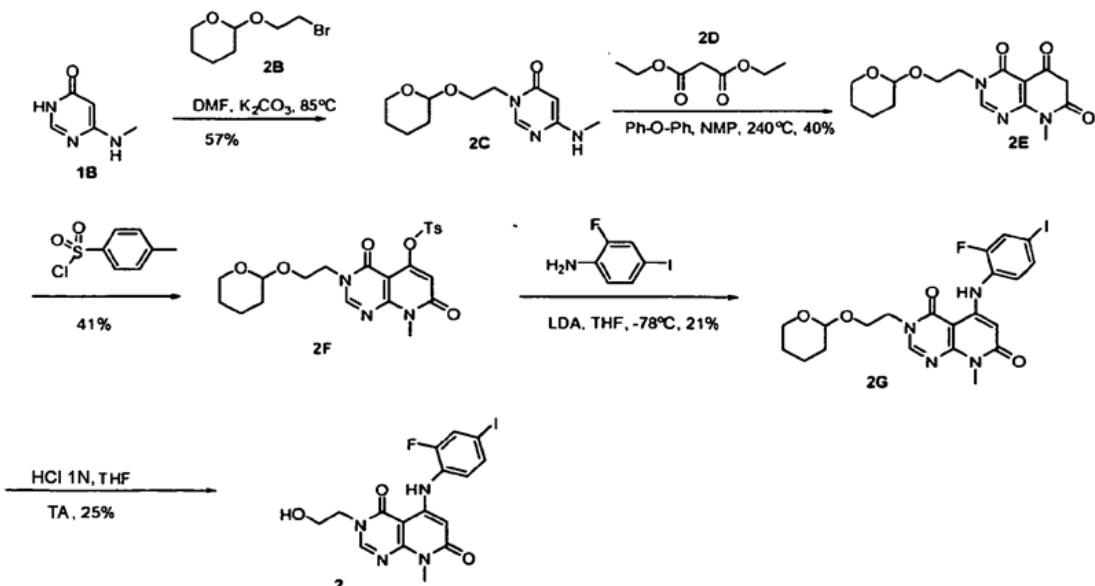
- 45 Se disolvieron 5-hidroxi-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (compuesto 1C, 125 mg, 0,60 mmol, 1 eq.),

cloruro de p-toluenosulfonilo (138 mg, 0,72 mmol, 1,2 eq.) y trietilamina (126 ml, 0,90 mmol, 1,5 eq) en acetonitrilo (2 ml). Se calentó la mezcla a reflujo (baño de aceite a 110°C) durante 3 horas produciendo 4-metilbencenosulfonato de 3,8-dimetil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (compuesto 1D). Se confirmó el producto mediante CL-EM. Se eliminó el disolvente a vacío y se usó el producto bruto 4-metilbencenosulfonato de 3,8-dimetil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il en la siguiente reacción.

Se calentaron 4-metilbencenosulfonato de 3,8-dimetil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (compuesto 1D, 80 mg de material puro al 60%) y 2-fluoro-4-yodoanilina (300 mg, gran exceso) a 125°C durante 2 horas produciendo 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (ejemplo 1). Se

confirmó el producto mediante CL-EM y se aisló mediante HPLC dando el compuesto del título como un sólido de color tostado (17 mg). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 3,57 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 5,76 (s, 1 H) 7,30 (t, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,61 (dt, *J*=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=9,85, 1,77 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H); [M+H] calc. para C₁₅H₁₂FIN₄O₂, 427; hallado, 427.

Ejemplo 2: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



Se calentó una mezcla de 6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (compuesto 1B, 0,5 g, 4 mmol, 1 eq.), 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (compuesto 2B, 0,836 g, 4 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (0,5 g, 3,62 mmol) en DMF (15 ml) mediante microondas a 85°C durante 90 minutos. Se eliminó la DMF a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando el 0-5% de CH₃OH/CH₂Cl₂ a lo largo de 30 minutos. Se obtuvo el compuesto 2C como un líquido pegajoso incoloro (0,8 g, 57%). [M+H] calc. para C₁₂H₁₉N₃O₃, 254; hallado, 254.

Se mezclaron compuesto 2C (0,8 g, 3,16 mmol, 1 eq.) y malonato de dietilo (compuesto 2D, 1,01 g, 7,32 mmol, 2 eq.) en difenil éter (2 ml) y se añadió una gota de NMP. Se calentó la mezcla mediante microondas a 240°C durante 30 minutos. Se aisló el compuesto 2E (0,41 g, 40%) como un sólido de color blanco mediante cromatografía ultrarrápida usando el 0-5% de CH₃OH/CH₂Cl₂ a lo largo de 30 minutos. [M+H] calc. para C₁₅H₁₉N₃O₅, 322; hallado, 322.

Se disolvieron compuesto 2E (0,41 g, 1,28 mmol, 1 eq.) y cloruro de p-toluenosulfonilo (0,267 g, 1,40 mmol, 1,1 eq.) en CH₃CN (5 ml). Se añadió trietilamina (0,2 ml). Entonces se calentó la mezcla a 120°C durante 30 minutos. Se eliminó CH₃CN a vacío y se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando el 0-5% de CH₃OH/CH₂Cl₂ a lo largo de 30 minutos dando el compuesto 2F (250 mg, 41%) como un sólido de color blanco. [M+H] calc. para C₂₂H₂₅N₃O₇S, 476; hallado, 476.

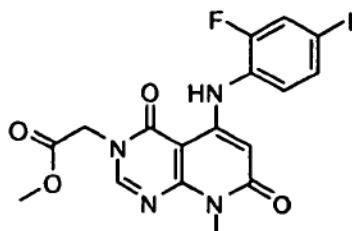
Se mezclaron compuesto 2F (0,25 g, 0,53 mmol, 1 eq.) y 2-fluoro-4-yodoanilina (0,125 g, 0,53 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml). Se enfrió la disolución hasta -78°C y se añadió LDA 1,8 M (0,877 ml, 3 eq.). Se mantuvo la mezcla a -78°C durante 30 minutos, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando el 0-5% de CH₃OH/CH₂Cl₂ a lo largo de 30 minutos. Se aisló el compuesto 2G (60 mg, 21%) como un sólido de color blanco. [M+H] calc. para C₂₁H₂₂FIN₄O₄, 541; hallado, 541.

A una disolución de compuesto 2G (60 mg, 0,11 mmol) en THF (3 ml) se le añadió HCl 1 N (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se purificó el ejemplo 2 (12,6 mg, 25%) mediante HPLC preparativa. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d₁) □ 8,17 (s, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,25 (t, *J*= 8,08 Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 4,11 (t, *J*= 5,04 Hz, 2 H)

4,00 (t, $J = 5,04$ Hz, 2 H) 3,54 (s, 3 H). [M+H] calc. para $C_{16}H_{14}FIN_4O_3$, 457; hallado, 457.

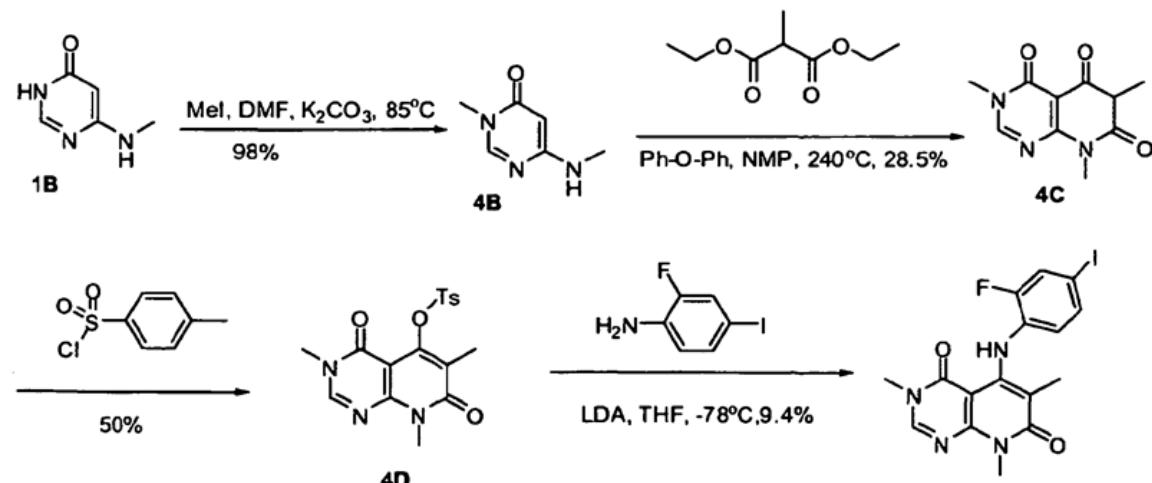
Ejemplo 3: 2-(5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de metilo

5



Se sintetizó el compuesto del título usando un procedimiento análogo al descrito en relación con el ejemplo 2. 1H -RMN (400 MHz, metanol-d₄) □ 8,47 (s, 1 H) 7,63 (m, 2 H) 7,28 (t, $J = 8,32$ Hz, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 4,84 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H). [M+H] calc. para $C_{17}H_{14}FIN_4O_4$, 485; hallado, 485.

Ejemplo 4: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



4

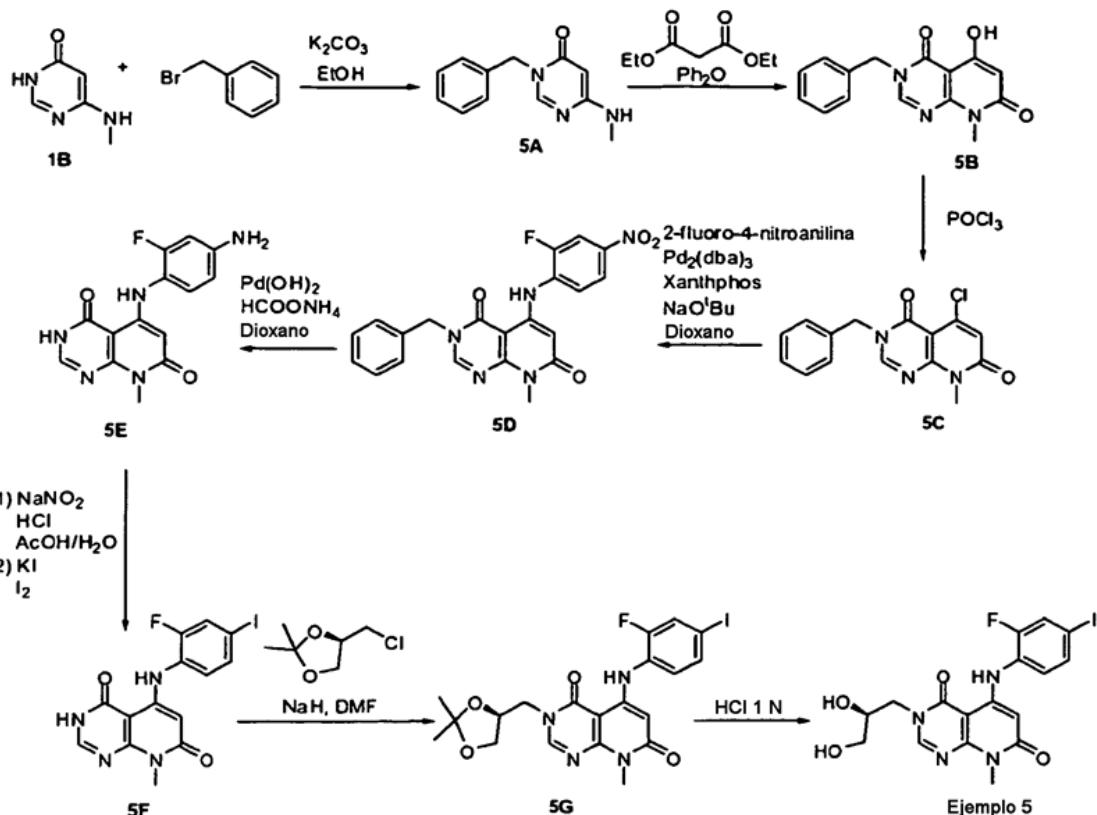
Se mezclaron 6-(metilamino)pirimidin-4(3H)-ona (0,2 g, 1,6 mmol, 1 eq.) y yodometano 2,0 M (0,8 ml, 1,6 mmol, 1 eq.), K_2CO_3 (0,1 g, 0,72 mmol) en DMF (5 ml). Se calentó la reacción mediante microondas a 85°C durante 90 minutos. Se eliminó la DMF a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el compuesto 4B como un líquido pegajoso incoloro (0,22 g, 98%). [M+H] calc. para $C_6H_9N_3O$, 140; hallado, 140.

Se mezclaron compuesto 4B (0,22 g, 1,58 mmol, 1 eq.) y dietilmalonato de 2-metilo (0,275 g, 1,58 mmol, 1 eq.) en difenil éter (2ml) y se añadió una gota de NMP. Se calentó la mezcla a 240°C durante 30 minutos usando microondas. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto 4C (0,1 g, 28,5%) como un sólido de color blanco. [M+H] calc. para $C_{10}H_{11}N_3O_3$, 222; hallado, 222.

Se disolvieron compuesto 4C (0,02 g, 0,09 mmol, 1 eq.) y cloruro de p-toluenosulfónico (18,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq.) en CH_3CN (2 ml), se añadió trietilamina (3 gotas). Se calentó la mezcla a 120°C durante 30 minutos. Se eliminó el CH_3CN a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa dando 4D (17 mg, 50%) como un sólido de color blanco. [M+H] calc. para $C_{17}H_{17}N_3O_5S$, 376; hallado, 376.

Se mezclaron compuesto 4D (10 mg, 0,027 mmol, 1 eq.) y 2-fluoro-4-yodoanilina (6,3 mg, 0,027 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml). Se enfrió la disolución hasta -78°C y se añadió LDA 1,8 M (0,04 ml, 3 eq.). Se mantuvo la mezcla a -78°C durante 30 minutos y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el THF y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa dando el ejemplo 4 (1,1 mg, 9,4%) como un sólido de color blanco. 1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d₁) □ 8,11 (s, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 6,48 (t, $J = 8,56$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 1,78 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{16}H_{14}FIN_4O_2$, 441; hallado, 441.

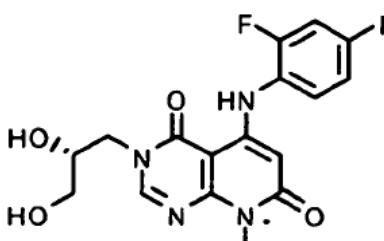
Ejemplo 5: (S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



- 5 3-Bencil-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (compuesto 5A): Se agitaron 6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (compuesto 1B; 3 g, 24 mmol, 1 eq.), bromuro de bencilo (5,7 ml, 48 mmol, 2 eq.) y carbonato de potasio (6,96 g, 50,4 mmol, 2,1 eq.) en etanol (30 ml) a TA durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice dando 2,25 g del compuesto del título (43%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 2,64 (d, J =4,29 Hz, 3 H) 4,92 - 5,01 (m, 2 H) 6,96 (q, J =4,63 Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$, 216; hallado, 216.
- 10 3-Bencil-5-hidroxi-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (compuesto 5B): Se calentaron 3-bencil-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (compuesto 5A) (2 g, 9,3 mmol, 1 eq.) y malonato de dietilo (2 ml, 14,5 mmol, 1,55 eq.) en fenil éter (3 ml, 19 mmol, 2 eq.) a 240°C en un reactor de microondas durante 6 horas. Tras enfriar, se formó un precipitado que se filtró y se lavó con éter dando 1,5 g del compuesto del título como un sólido de color tostado (57%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 3,51 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 5,72 (s, 1 H) 7,31 (s. a., 1 H) 7,38 (d, J =3,03 Hz, 4 H) 8,93 (s, 1 H) 11,61 (s, 1 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, 284; hallado, 284.
- 15 3-Bencil-5-cloro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (compuesto 5C): Se disolvió 3-bencil-5-hidroxi-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (1,1 g, 3,88 mmol) en POCl_3 en exceso (5 ml) y se sometió a irradiación con microondas a 70°C durante 30 minutos. Se eliminó el POCl_3 a vacío y se disolvió el residuo en DCM, entonces se lavó rápidamente con disolución de bicarbonato de sodio saturada hasta que se observó pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó hasta sequedad dando 1,5 g del compuesto del título como un sólido de color marrón rojizo (94%). [M+H] calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$, 302; hallado, 302.
- 20 3-Bencil-5-(2-fluoro-4-nitrofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (compuesto 5D): Se mezclaron 3-bencil-5-cloro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (950 mg, 3,15 mmol, 1 eq.), 2-fluoro-4-nitroanilina (540 mg, 3,46 mmol, 1,1 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (58 mg, 0,06 mmol, 0,02 eq.), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (36 mg, 0,06 mmol, 0,02 eq.) y *terc*-butóxido de sodio (453 mg, 4,7 mmol, 1,5 eq.) en dioxano anhídro desgasificado (7 ml) y se sometieron a irradiación con microondas a 100°C durante 30 minutos. Tras enfriar, se formó un precipitado que se filtró y se lavó con dioxano frío (3 ml) dando 910 mg del compuesto del título (69%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 3,55 (s, 3 H) 5,23 (s, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 7,29 - 7,41 (m, 5 H) 7,81 - 7,94 (m, 1 H) 8,14 (d, J =10,86 Hz, 1 H) 8,25 (d, J =11,12 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 1,23 (s, 1 H) [M+H] calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_4$, 422; hallado, 422.
- 25 5-(4-Amino-2-fluorofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (compuesto 5E): Se agitaron 3-bencil-5-(2-fluoro-4-nitrofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (900 mg, 2,1 mmol), hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 500 mg) y formiato de amonio (500 mg, 7,93 mmol, 3,7 eq.) en dioxano (10 ml) a 90°C durante 4 horas. Se filtró la suspensión y se sometió el sólido a reflujo en DMF (20 ml) durante 1 hora, entonces se filtró. Se

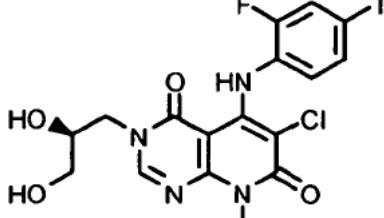
repitió esto 3 veces. Se combinaron los filtrados y se evaporaron dando 420 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco (65%). ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 3,56 (s. a., 3 H) 5,38 (s, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 6,54 (t, J =1,89 Hz, 1 H) 7,07 (t, J =8,46 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) [M+H] calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_2$, 302; hallado, 302.

- 5 5-(4-Amino-2-fluorofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (compuesto 5F): Se disolvió 5-(4-amino-2-fluorofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (580 mg, 1,9 mmol, 1 eq.) en una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (10 ml) a 0°C. Se añadió nitrito de sodio (133 mg, 1,9 mmol, 1 eq.) en agua (200 ml) y se agitó la disolución durante 20 minutos. Se añadieron gota a gota yoduro de potasio (1,59 g, 9,6 mmol, 5 eq.) y yodo (20 mg, cat.) en agua (4 ml) y se dejó que la reacción se calentase hasta TA, entonces se agitó durante la noche. Se diluyó la disolución con agua (100 ml) y se extrajo en metanol al 10%/DCM. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se evaporaron y se trituró el aceite resultante con metanol dando el compuesto del título como un sólido de color tostado que se filtró en un rendimiento de 266 mg (29%). [M+H] calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FIN}_4\text{O}_2$, 413; hallado, 413.
- 10 15 (S)-3-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (compuesto 5G): Se agitó hidruro de sodio (89 mg, 4,7 mmol, 5 eq.) en DMF anhidra (1 ml) durante 10 minutos. Se añadió 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (400 mg, 0,94 mmol, 1 eq.) en DMF anhidra (400 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió (*R*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (260 ml, 1,88 mmol, 2 eq.) y se sometió la mezcla a irradiación con microondas a 150°C durante 35 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC. ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 1,37 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,85 (dd, J =8,97, 5,68 Hz, 1 H) 4,13 (dd, J =13,89, 7,07 Hz, 1 H) 4,20 (dd, J =8,72, 6,69 Hz, 1 H) 4,38 (dd, J =113,89, 3,03 Hz, 1 H) 4,50 - 4,59 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 7,36 (t, J =8,2 Hz, 1 H) 7,62 - 7,74 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 527; hallado, 527.
- 20 25 (S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (Ejemplo 5): Se disolvió compuesto 5G (bruto, ~0,12 mmol) en H_2O (1 ml) y THF (1 ml). Se añadió HCl 1 N (1 ml) y se agitó la disolución a TA durante 1 hora. Tras la evaporación a vacío, se purificó el residuo mediante HPLC dando el compuesto del título (22 mg, 37%, dos etapas). ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 3,34 (s, 3 H) 3,79 (dd, J =13,26, 8,72 Hz, 2 H) 3,93 - 4,00 (m, 2 H) 4,43 (dd, J =13,01, 2,91 Hz, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 7,30 (t, J =8,34 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J =8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J =10,23, 1,89 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 487; hallado, 487.
- 30 35 Ejemplo 6: (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



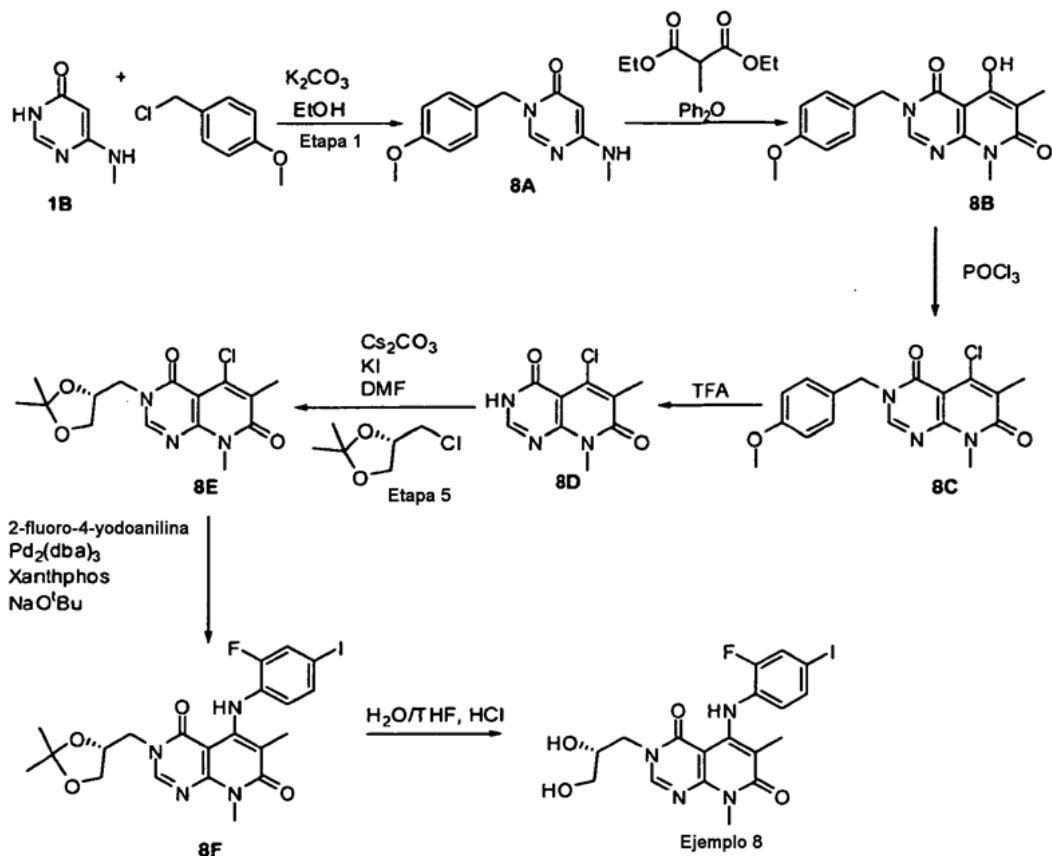
- 35 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento explicado en la síntesis del ejemplo 5, usando el material de partida (*S*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano para la alquilación del compuesto 5F. ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 3,65 (s, 3 H) 3,75 - 3,85 (m, 2 H) 3,90 - 4,02 (m, 2 H) 4,43 (dd, J =13,14, 2,78 Hz, 2 H) 5,75 (s, 1 H) 7,30 (t, J =8,34 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J =8,59, 1,52 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J =9,85, 1,77 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 487; hallado, 487.

- 40 45 Ejemplo 7: (*S*)-6-Cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



Se agitaron (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (compuesto 5G) (60 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) y *N*-clorosuccinimida (15 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) en DMF (2 ml) a TA durante 1 hora. Se purificó el producto mediante HPLC dando 85 mg de un aceite de color amarillo pálido. Se llevó el aceite a H₂O (2 ml) y THF (2 ml). Se añadió HCl 1 N (1 ml) y se agitó la disolución a TA durante 2 horas. Se neutralizó la disolución con trietilamina y se purificó mediante HPLC dando 6 mg del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 3,33 (s, 3 H) 3,77 (dd, *J*=13,26, 8,72 Hz, 2 H) 3,92 - 4,00 (m, 2 H) 4,45 (dd, *J*=13,01, 2,91 Hz, 2 H) 7,26 (t, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,21, 1,89 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=10,23, 1,89 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₁₇H₁₅ClFIN₄O₄, 521; hallado, 521.

5 Ejemplo 8: (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



15 3-(4-Metoxibencil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (compuesto 8A): Se agitaron 6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (100 g, 800 mmol, 1 eq.), cloruro de *p*-metoxibencilo (124,8 g, 800 mmol, 1 eq.), yoduro de potasio (13,3 g, 80 mmol, 0,1 eq.) y carbonato de cesio (260 g, 800 mmol, 1 eq.) a TA en DMF anhidra (1 l) durante 8 horas. Se eliminó la DMF a vacío y se agitó el residuo durante la noche en metanol al 20%/DCM. Se separó el sólido mediante filtración y se lavó con metanol al 20%/DCM. Se eliminó el disolvente a vacío y se llevó el residuo resultante a DCM, entonces se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó dando 102 g del compuesto del título (59%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,63 (d, *J*=4,29 Hz, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,87 (s, 2 H) 6,88 (d, *J*=8,84 Hz, 2 H) 7,25 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H). [M+H] calc. para C₁₃H₁₅N₃O₂, 246; hallado, 246.

20 5-Hidroxi-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (compuesto 8B): Se mezclaron 3-(4-metoxibencil)-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (14,8 g, 60,2 mmol, 1 eq., compuesto 8A) y metilmalonato de dietilo (61,6 ml, 361 mmol, 6 eq.) en fenil éter (25 ml) y se calentaron a 240°C durante 2 días. Se dejó que la disolución se calentase hasta TA y se dejó en reposo durante la noche. Se recogió el precipitado de color tostado que se formó y se lavó con éter dando 15,2 g del compuesto del título como un sólido de color tostado (78%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,89 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 6,93 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,37 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 8,89 (s, 1 H) 11,82 (s, 1 H). %. [M+H] calc. para C₁₇H₁₇N₃O₄, 328; hallado, 328.

25 30 5-Cloro-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (compuesto 8C): Se suspendió 5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (10 g, 30,6 mmol, compuesto 8B) en oxicloruro de fósforo (28 ml, 306 mmol) y se calentó a 80°C durante 5 horas. Se evaporó la disolución a vacío, y se llevó el residuo a DCM y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio saturada hasta que se observó pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice usando metanol al 1% en DCM como eluyente produciendo 9,28 g del compuesto del título

(89%). [M+H] calc. para $C_{17}H_{16}ClN_3O_3$, 346; hallado, 346.

5-Cloro-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (compuesto 8D): Se disolvió 5-cloro-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (8,75 g, 23,9 mmol, compuesto 8C) en ácido trifluoroacético (15 ml)

5 y se sometió a irradiación con microondas a 150°C durante 1 hora. Se evaporó el TFA a vacío y se sometió el residuo a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 20 ml), luego DCM (2 x 20 ml) dando 9,24 g del compuesto del título como un material bruto que se usó sin purificación adicional. [M+H] calc. para $C_9H_8ClN_3O_2$, 226; hallado, 226.

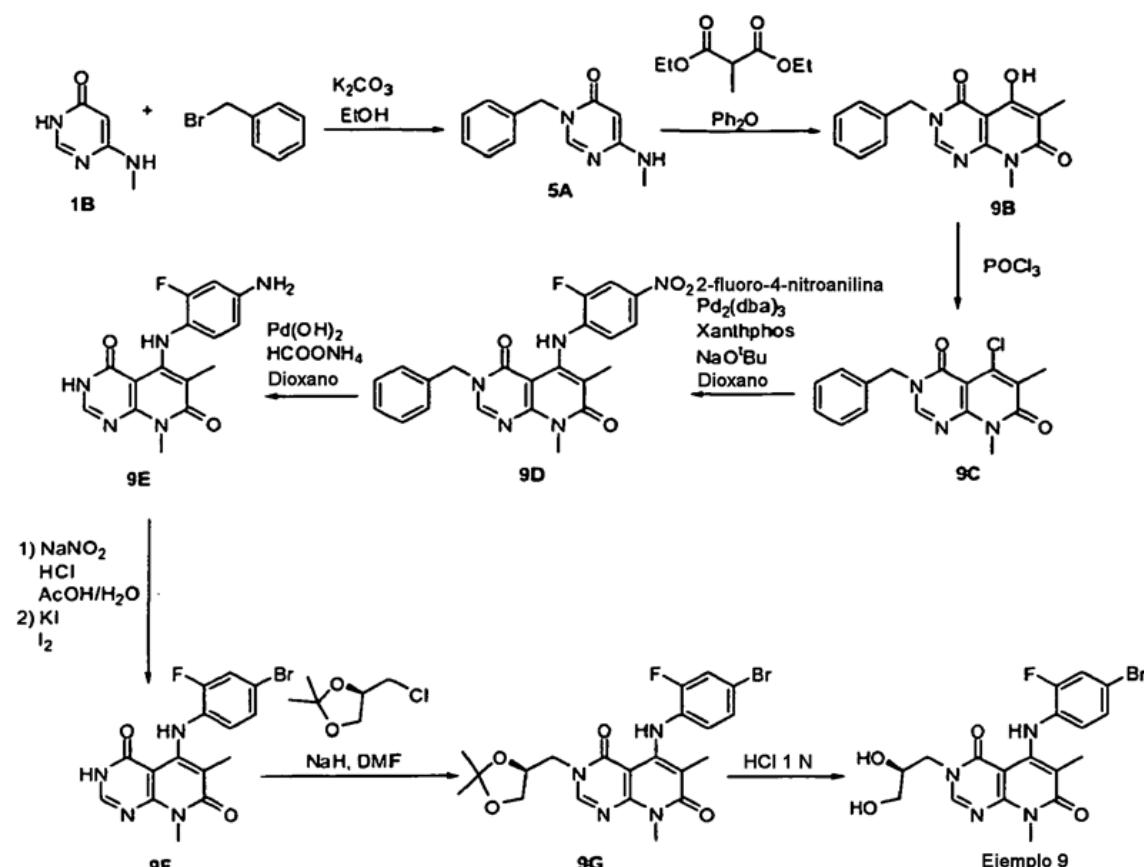
(R)-5-Cloro-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (compuesto 8E):

10 Se agitaron 5-cloro-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (8,3 g, 36,8 mmol, 1 eq., compuesto 8D), carbonato de cesio (47,9 g, 147,5 mmol, 4 eq) y yoduro de potasio (30 mg, cat.) en DMF anhidra (180 ml, 0,4 M) que contenía tamices moleculares de 4 Å (2,49 g) bajo N₂. Tras 15 minutos, se añadió (S)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (25,1 ml, 184 mmol, 5 eq.) y se agitó la mezcla a 120°C durante 12 horas. Se añadió DCM (150 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Se purificó el residuo mediante chromatografía en sílice usando el 0-70% de EtOAc/hexano como eluyente dando 4,8 g de producto. [M+H] calc. para $C_{15}H_{18}ClN_3O_4$, 340; hallado, 340.

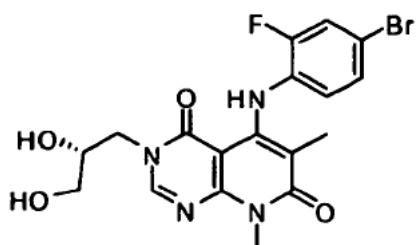
(R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (ejemplo 8): Se calentaron (R)-5-cloro-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona

20 (9,2 g, 27,1 mmol, 1 eq., compuesto 8E), 2-fluoro-4-yodoanilina (12,9 g, 54,2 mmol, 2 eq.), tris(dibencildenacetona)dipaladio (0) (1,99 g, 2,17 mmol, 0,08 eq.), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,25 g, 2,17 mmol, 0,08 eq.) y terc-butóxido de sodio (7,81 g, 81,4 mmol, 3 eq.) en 1,4-dioxano anhidro desgasificado (80 ml) a 100°C durante 1 hora. Tras enfriar, se filtró la disolución y se lavó el sólido con DCM. Se evaporó el filtrado a vacío y se llevó el residuo (8F bruto) a H₂O (20 ml) y THF (20 ml). Se añadió HCl 1 N (15 ml) y se calentó la disolución a 70°C durante 30 minutos. Tras enfriar, precipitó un sólido de color blanquecino que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. Se purificó el sólido mediante HPLC dando 4,2 g del compuesto del título (31%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,63 (s, 3 H) 3,38 (t, *J*=6,06 Hz, 1 H) 3,41 - 3,51 (m, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,62 - 3,68 (m, 1 H) 3,75 (s. a., 1 H) 4,81 (t, *J*=5,56 Hz, 1 H) 5,11 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H) 6,60 (t, *J*=8,72 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=10,61 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H). [M+H] calc. para $C_{18}H_{18}FIN_4O_4$, 501; hallado, 501.

Ejemplo 9: (S)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



- 5 3-Bencil-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (compuesto 5A): Se agitaron 6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (compuesto 1B) (3 g, 24 mmol, 1 eq.), bromuro de bencilo (5,7 ml, 48 mmol, 2 eq.) y carbonato de potasio (6,96 g, 50,4 mmol, 2,1 eq.) en etanol (30 ml) a TA durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice dando 2,25 g del compuesto del título (43%). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 2,64 (d, $J=4,29$ Hz, 3 H) 4,92 - 5,01 (m, 2 H) 6,96 (q, $J=4,63$ Hz, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$, 216; hallado, 216.
- 10 3-Bencil-5-hidroxi-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (compuesto 9B): Se calentaron 3-bencil-6-(metilamino)pirimidin-4(3*H*)-ona (compuesto 5A) (10 g, 46,5 mmol, 1 eq.) y metilmalonato de dietilo (16 ml, 93 mmol, 2 eq.) en fenil éter (20 ml, 127 mmol) a 240°C durante 3 horas. Se enfrió la disolución y se añadió dietil éter (100 ml). Se formó un precipitado que se filtró y se lavó con éter dando 10,5 g del compuesto del título como un sólido de color tostado (76%). [M+H] calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 298; hallado, 298.
- 15 3-Bencil-5-cloro-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (compuesto 9C): Se disolvió 3-bencil-5-hidroxi-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (5,5 g, 18,5 mmol) en POCl_3 en exceso (50 ml) y se calentó a refluo durante 1 hora. Se eliminó el POCl_3 a vacío y se disolvió el residuo en DCM, entonces se lavó rápidamente con disolución de bicarbonato de sodio saturada hasta que se observó pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó hasta sequedad dando 7,3 g del compuesto del título como un sólido de color marrón rojizo impuro. [M+H] calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 315; hallado, 315.
- 20 3-Bencil-5-(2-fluoro-4-nitrofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (compuesto 9D): Se mezclaron 3-bencil-5-cloro-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (7 g, 22,2 mmol, 1 eq.), 2-fluoro-4-nitroanilina (53,8 mg, 24,4 mmol, 1,1 eq.), tris(dibencildenacetona)ditrialo (0) (407 mg, 0,44 mmol, 0,02 eq.), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (257 mg, 0,44 mmol, 0,02 eq.) y terc-butóxido de sodio (3,2 g, 0,33 mmol, 1,5 eq.) en dioxano anhídrico desgasificado (50 ml) y se sometieron a irradiación con microondas a 115°C durante 40 minutos. Tras enfriar, se añadió dietil éter (50 ml). Se formó un precipitado que se filtró y se lavó con éter dando 4,1 g del compuesto del título (42%). [M+H] calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_4$, 436; hallado, 436.
- 25 30 5-(4-Amino-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (compuesto 9E): Se agitaron 3-bencil-5-(2-fluoro-4-nitrofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (4,1 mg, 9,42 mmol), hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 4 g) y formiato de amonio (4 g, 63,4 mmol) en dioxano (200 ml) a 90°C durante 4 horas en un recipiente de presión sellado. Se filtró la suspensión y se sometió el sólido a refluo en DMF (20 ml) durante 1 hora, entonces se filtró. Se repitió esto 3 veces. Se combinaron los filtrados y se evaporaron. Se disolvió el residuo en DMF (50 ml) y se añadió el eliminador de paladio Quadrapure (20 g) y se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Se filtró la mezcla y se evaporó, se añadió éter y se formó un precipitado. Se filtró el sólido dando 2 g del compuesto del título (67%). [M+H] calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$, 316; hallado, 316.
- 35 40 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (compuesto 9F): Se disolvió 5-(4-amino-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (1,15 g, 3,65 mmol, 1 eq.) en una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (50 ml) a 0°C. Se añadió lentamente HCl concentrado (1,6 ml) en agua (2 ml) y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se añadió nitrito de sodio (252 mg, 3,65 mmol, 1 eq.) en agua (800 ml) y se agitó la disolución durante 20 minutos. Se añadió bromuro de cobre (I) (2,62 g, 18,2 mmol, 5 eq.) y se dejó la reacción a TA, entonces se agitó durante 1 hora a 90°C. Tras enfriar, se evaporó la mezcla a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice eluyendo con metanol al 10% en DCM dando 754 mg del compuesto del título (54%). [M+H] calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrFN}_4\text{O}_2$, 380; hallado, 380.
- 45 (S)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (ejemplo 9): Se agitó hidruro de sodio (25 mg, 1,32 mmol, 5 eq.) en DMF anhidra (200 ml) durante 10 minutos. Se añadió 5-(4-amino-2-fluorofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona (250 mg, 0,66 mmol, 1 eq.) en DMF anhidra (100 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió (R)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (180 ml, 1,32 mmol, 5 eq.) y se sometió la mezcla a irradiación con microondas a 150°C durante 45 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío. Se llevó el residuo (compuesto 9G bruto) a H_2O (1 ml) y THF (1 ml). Se añadió HCl 1 N (1 ml) y se agitó la disolución a TA durante 1 hora. Tras la evaporación a vacío se purificó el residuo mediante HPLC dando 23 mg del compuesto del título (7%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) □ ppm 1,74 (s, 3 H) 3,52 - 3,66 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,82 (dd, $J=13,64$, 8,34 Hz, 1 H) 3,94 - 4,00 (m, 1 H) 4,28 (dd, $J=13,52$, 3,16 Hz, 1 H) 6,74 (t, $J=8,72$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 7,28 (dd, $J=10,23$, 2,15 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 10,13 (s, 1 H) [M+H] calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}_4$, 454; hallado, 454.
- 50 55 60 Ejemplo 10: (R)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H,8H*)-diona



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento usado para la síntesis del ejemplo 9 mediante la reacción de (*S*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano con compuesto 9F, seguido por hidrólisis con HCl 1 N. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 1,71 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,59 (d, *J*=5,31 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,76 - 3,82 (m, 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 4,41 (dd, *J*=13,64, 3,28 Hz, 1 H) 6,77 (t, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=9,09 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H)) [M+H] calc. para C₁₈H₁₈BrFN₄O₄, 454; hallado, 454.

Ejemplo 11: 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetylpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona

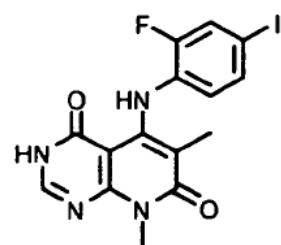
5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento usado para el ejemplo 9 mediante la reacción de 2-bromoetanol con compuesto 9F. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 1,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,82 (t, *J*=5,05 Hz, 2 H) 4,13 (t, *J*=5,05 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 6,78 (t, *J*=8,72 Hz, 1 H) 7,26 (dd, *J*=8,21, 1,39 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J*=10,48, 2,15 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₁₇H₁₆BrFN₄O₃, 424; hallado, 424.

10 Ejemplo 12: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetylpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



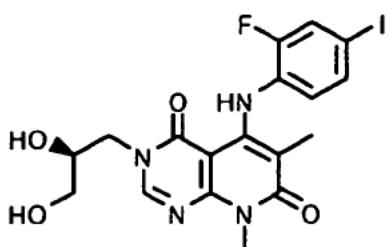
15 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento usado para el ejemplo 9 mediante la reacción de 2-bromoetanol con compuesto 9F. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 1,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,82 (t, *J*=5,05 Hz, 2 H) 4,13 (t, *J*=5,05 Hz, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 6,78 (t, *J*=8,72 Hz, 1 H) 7,26 (dd, *J*=8,21, 1,39 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J*=10,48, 2,15 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₁₇H₁₆BrFN₄O₃, 424; hallado, 424.

Ejemplo 12: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetylpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



20 Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto 9E (1,74 g, 5,5 mmol) que se disolvió en primer lugar en una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (10 ml) a 0°C. Se añadió lentamente HCl concentrado (1,2 ml) en agua (2 ml) y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se añadió nitrito de sodio (381 mg, 5,5 mmol, 1 eq.) en agua (800 ml) y se agitó la disolución durante 20 minutos. Se añadieron yoduro de potasio (4,58 g, 27,6 mmol, 5 eq.) y yodo (20 mg, cat.) y se dejó que la reacción se calentase hasta TA, entonces se agitó durante 1 hora a 90°C. Tras enfriar, se evaporó la mezcla a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice eluyendo con metanol al 10% en DCM dando 1,21 g del compuesto del título (51%). [M+H] calc. para C₁₅H₁₂FIN₄O₂, 427; hallado, 427.

25 Ejemplo 13: (*S*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetylpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



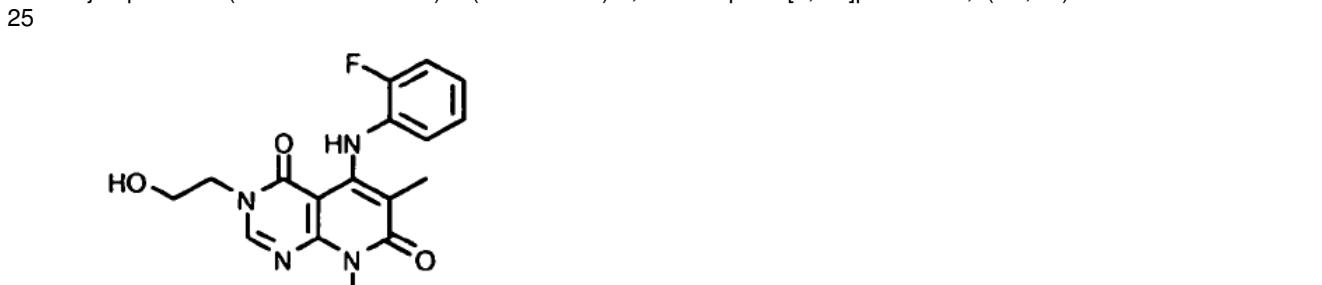
Se agitó hidruro de sodio (67 mg, 3,5 mmol, 5 eq.) en DMF anhidro (500 ml) durante 10 minutos. Se añadió 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (300 mg, 0,70 mmol, 1 eq., ejemplo 12) en DMF anhidra (300 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió (*R*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (180 ml, 1,32 mmol, 5 eq.) y se sometió la mezcla a irradiación con microondas a 135°C durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío. Se llevó el residuo a H₂O (1 ml) y THF (1 ml). Se añadió HCl 1 N (1 ml) y se agitó la disolución a TA durante 1 hora. Tras la evaporación a vacío, se purificó el residuo mediante HPLC dando 88 mg (25%) del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,64 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 3,18 (d, *J*=5,31 Hz, 1 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 3,70 - 3,82 (m, 1 H) 4,24 - 4,38 (m, 1 H) 4,78 (t, *J*=5,56 Hz, 1 H) 5,09 (d, *J*=5,56 Hz, 1 H) 6,62 (t, *J*=8,72 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=7,71, 2,15 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=10,61, 2,02 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₁₈H₁₈FIN₄O₄, 501; hallado, 501.

Ejemplo 14: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



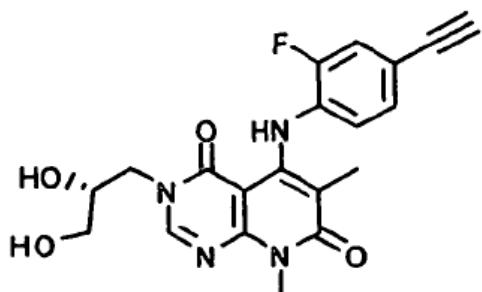
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento explicado en el compuesto 9G a partir de la reacción de 2-bromoetanol con el ejemplo 12, seguido por purificación por HPLC. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 1,71 (s, 3 H) 3,09 - 3,16 (m, 1 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,78 - 3,86 (m, 2 H) 4,13 (t, *J*=4,93 Hz, 2 H) 6,62 (t, *J*=8,46 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J*=8,34, 1,01 Hz, 1 H) 7,52 (dd, *J*=10,23, 1,89 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H). [M+H] calc. para C₁₇H₁₆FIN₄O₃, 471; hallado, 471.

Ejemplo 15: 5-(2-Fluorofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



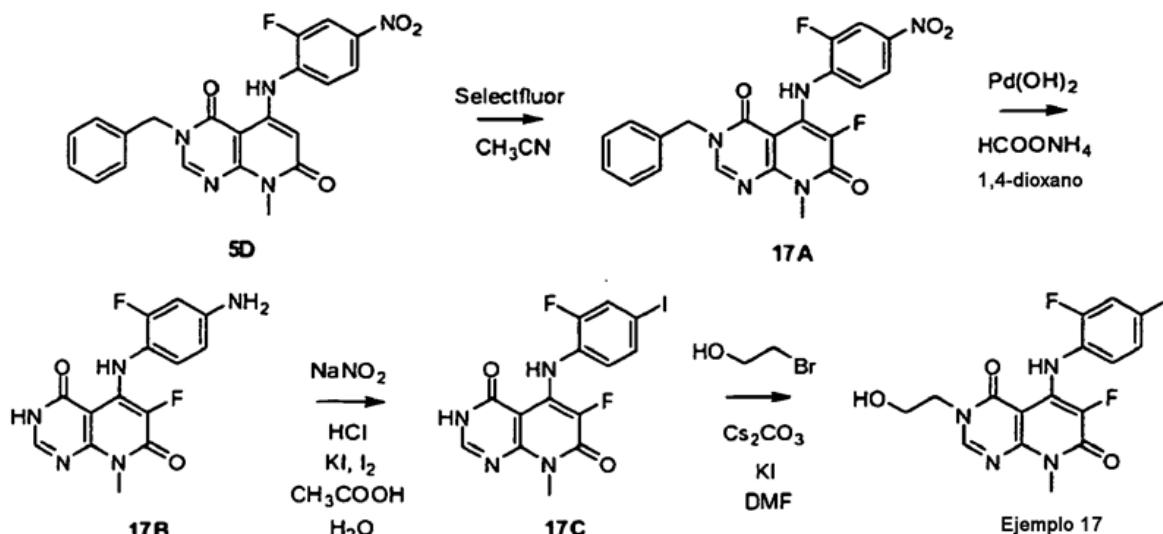
se aisló el compuesto del título como un subproducto desyodado a partir de la mezcla de reacción del ejemplo 14. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 1,68 (s, 3 H) 3,45 - 3,51 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,78 - 3,89 (m, 2 H) 4,13 (t, *J*=5,18 Hz, 2 H) 6,81 - 6,95 (m, 1 H) 6,96 - 7,20 (m, 3 H) 8,38 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₁₇H₁₇FN₄O₃, 345; hallado, 345.

Ejemplo 16: (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



Se mezclaron (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (200 mg, 0,4 mmol, ejemplo 8), trimetilsililacetileno (66 ml, 0,6 mmol), trietilamina (84 ml, 0,6 mmol), yoduro de cobre (14 mg, cat.) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (14 mg, 0,02 mmol) en THF (2 ml). Se sometió la mezcla a irradiación con microondas a 120°C durante 20 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en metanol. Se añadió carbonato de potasio (50 mg) y se agitó la disolución a TA durante 1 hora. Tras la filtración y evaporación, se purificó el residuo mediante HPLC dando 119 mg del compuesto del título. 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,79 (s, 3 H) 3,11 (s, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 3 H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 3,94 - 4,02 (m, 1 H) 4,30 (dd, J=114,15, 3,79 Hz, 1 H) 6,67 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=8,21, 0,88 Hz, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) [M+H] calc. para C₂₀H₁₉FN₄O₄, 399; hallado, 399.

Ejemplo 17: 6-Fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



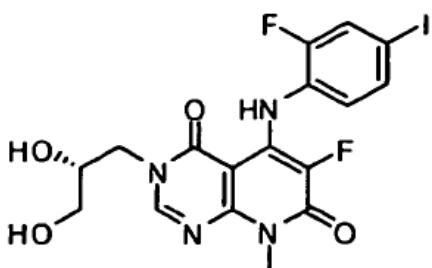
A una mezcla de 3-bencil-5-(2-fluoro-4-nitrofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (42 mg, 0,1 mmol, 1 eq., compuesto 5D) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió Selectfluor (35 mg, 0,1 mmol, 1 eq.). Se irradió la mezcla de reacción con microondas a 82°C durante 10 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida con MeOH:DCM 1:9 produciendo el producto deseado 17A (10 mg, rendimiento del 23%). [M+H] calc. para C₂₁H₁₅F₂N₅O₄, 440; hallado, 440.

A una mezcla de 3-bencil-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-nitrofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona 17A (1,1 g, 2,5 mmol, 1 eq.) e hidróxido de paladio sobre carbono (al 20% en peso, 1,29 g) en 1,4-dioxano (30 ml) en un tubo sellado se le añadió formiato de amonio (1,19 g, 18,8 mmol, 7,5 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora. Tras enfriar, se separó el sólido mediante filtración y se calentó en DMF a 90°C durante 30 minutos para liberar más producto. Se repitió este procedimiento hasta que la DMF no contenía más producto. Se añadió entonces QuadraPure TU (1 g) a la disolución combinada que contenía el producto y se calentó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Tras enfriar, se eliminó el sólido mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío produciendo el producto deseado 17B (541 mg, rendimiento del 68%). [M+H] calc. para C₁₄H₁₁F₂N₅O₂, 320; hallado, 320.

A una mezcla de 5-(4-amino-2-fluorofenilamino)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona 17B (529 mg, 1,66 mmol, 1 eq.) en ácido acético (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió una disolución de ácido clorhídrico concentrado (0,7 ml) en agua (0,9 ml) a 0°C. Entonces se añadió gota a gota nitrito de sodio (116 mg, 1,66 mmol, 1 eq.) en agua y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C. Se añadieron rápidamente yoduro de potasio (1,4 g, 8,3 mmol, 5 eq.) y yodo (17 mg) en agua y se dejó que la reacción se calentase hasta temperatura ambiente, seguido por calentamiento a 70°C durante 30 minutos. Entonces se extrajo la mezcla con MeOH:DCM:H₂O al

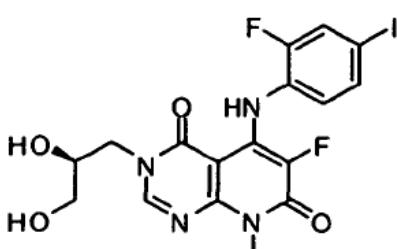
5%:5%:90% y se concentró la fase orgánica a vacío. Se trituró el residuo en metanol y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con MeOH:DCM 5:95 produciendo el producto deseado 17C (186 mg, rendimiento del 26%). [M+H] calc. para $C_{14}H_9F_2IN_4O_2$, 431; hallado, 431.

- 5 A una mezcla de 6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona 17C (60 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) y yoduro de potasio (39 mg) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (135 mg, 0,42 mmol, 3 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 5 minutos. Se añadió entonces 2-bromoetanol (0,1 ml, 1,4 mmol, 10 eq.) y se irradió la mezcla de reacción con microondas a 140°C durante 20 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado mediante CL/EM preparatoria (el 30-55% de CH_3CN en H_2O) dando 6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (ejemplo 17) como un sólido blanquecino (25 mg, rendimiento del 38%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 3,59 (s, 3 H) 3,67 (dd, $J=2,53, 1,26$ Hz, 2 H) 4,05 (t, $J=5,05$ Hz, 2 H) 4,98 (s. a., 1 H) 6,99 (td, $J=8,65, 5,43$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J=8,34, 0,76$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=10,36, 1,77$ Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,22 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{16}H_{13}F_2IN_4O_3$, 475; hallado, 475.
- 10 Ejemplo 18: (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



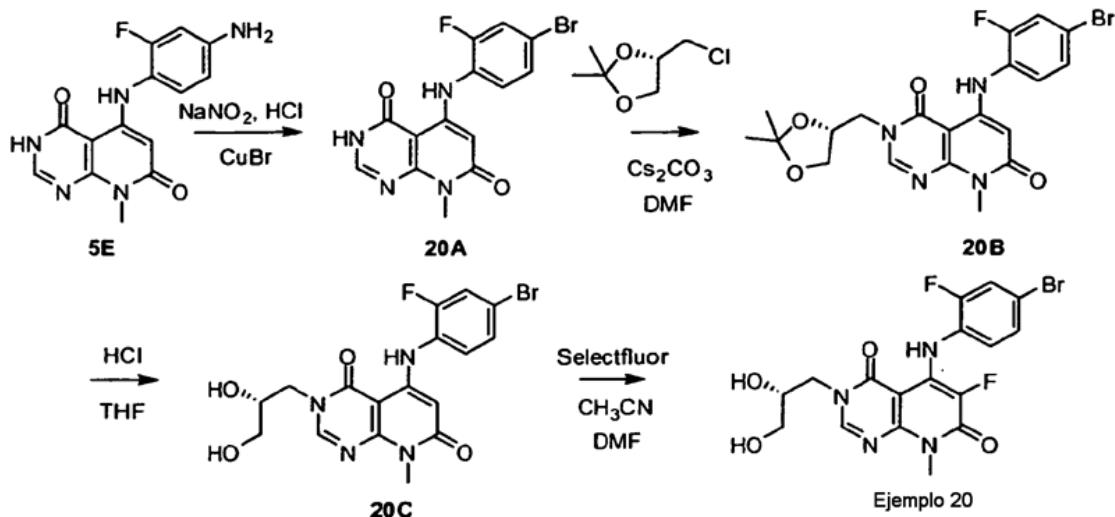
- 20 A una disolución de (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (ejemplo 6) (1 g, 2,06 mmol, 1 eq.) en DMF (19 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de Selectfluor (801 mg, 2,26 mmol, 1,1 eq.) en acetonitrilo (9 ml) y DMF (5 ml) a temperatura ambiental mientras se agitaba bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiental y se filtró. Se purificó el filtrado mediante CL/EM preparatoria (el 30-55% de CH_3CN en H_2O) dando (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (ejemplo 18) como un sólido blanquecino. Se sometió el material de partida recuperado a las mismas condiciones de reacción para producir una segunda cosecha de producto. El rendimiento total de producto fue de 347 mg (rendimiento del 33%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 3,36 - 3,40 (m, 1 H) 3,43 - 3,50 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,61 - 3,72 (m, 1 H) 3,72 - 3,82 (m, 1 H) 4,27 - 4,37 (m, 1 H) 4,78 - 4,87 (m, 1 H) 5,14 (d, $J=5,81$ Hz, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 7,53 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 10,25 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{17}H_{15}F_2IN_4O_4$, 505; hallado, 505.

- 35 Ejemplo 19: (*S*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona

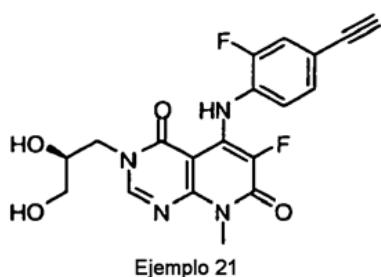
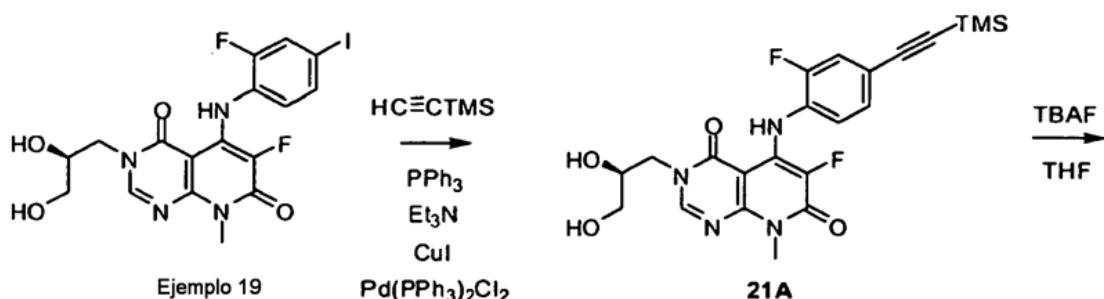


- 40 A una disolución de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (ejemplo 5) (1,25 g, 2,58 mmol, 1 eq.) en DMF (26 ml) se le añadió una mezcla de Selectfluor (1,187 g, 3,35 mmol, 1,3 eq.) en acetonitrilo (26 ml). Se irradió la mezcla de reacción con microondas a 82°C durante 10 minutos y se filtró. Se purificó el filtrado mediante CL/EM preparatoria (el 30-55% de CH_3CN en H_2O) dando (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (ejemplo 19) como un sólido blanquecino (331 mg, rendimiento del 25%). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 3,36 - 3,42 (m, 1 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 4,32 (dd, $J=13,14, 3,03$ Hz, 1 H) 4,79 (s. a., 1 H) 5,10 (s. a., 1 H) 6,98 (td, $J=8,46, 5,31$ Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J=8,46, 1,14$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=10,36, 1,77$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 10,24 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{17}H_{15}F_2IN_4O_4$, 505; hallado, 505.

- Ejemplo 20: (*R*)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-

4,7(3*H*,8*H*)-diona

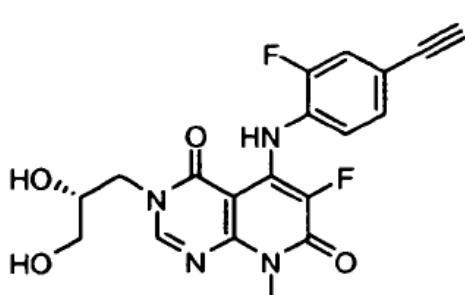
- 5 A una mezcla de 5-(4-amino-2-fluorofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona 5E (5 g, 16,6 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (125 ml) y agua (84 ml) se le añadió una disolución de ácido bromhídrico 1 N (35 ml) a 0°C. Entonces se añadió gota a gota nitrito de sodio (2,29 g, 33,2 mmol, 2 eq.) en agua (25 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C. Se añadió bromuro de potasio (7,14 g, 50 mmol, 3 eq.) en agua (16 ml) y se calentó la reacción a 90°C durante 1 hora. Entonces se concentró la mezcla a vacío. Se filtró el residuo produciendo el producto sólido deseado 20A que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [M+H] calc. para C₁₄H₁₀BrFN₄O₂, 365; hallado, 365.
- 10 A una mezcla de (*R*)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona 20A (1,59 g, 4,37 mmol, 1 eq.) y yoduro de potasio (50 mg) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de cesio (2,134 g, 6,55 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 5 minutos. Entonces se añadió (*S*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,8 ml, 13,1 mmol, 3 eq.) y se irradió la mezcla de reacción con microondas a 140°C durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado mediante CL/EM preparatoria (el 40-90% de CH₃CN en H₂O). Se trató el residuo (20B) con THF:HCl (1 N) 2:1 a temperatura ambiental durante la noche produciendo el producto deseado 20C. [M+H] calc. para C₁₇H₁₆BrFN₄O₄, 439; hallado, 439.
- 15 Se preparó el ejemplo 20 como un sólido blanquecino usando un procedimiento análogo al descrito en relación con la síntesis del ejemplo 19, excepto porque se usó (*R*)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona 20C en lugar de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,57 (d, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,76 (dd, J=13,52, 8,97 Hz, 1 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H) 4,38 (dd, J=13,64, 3,03 Hz, 1 H) 7,09 (td, J=8,65, 4,67 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J=10,23, 1,64 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J=1,036, 2,27 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H). [M+H] calc. para C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₄, 457; hallado, 457.
- 20
- 25
- 30 Ejemplo 21: (*S*)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



A una mezcla de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (ejemplo 19) (42 mg, 0,08 mmol, 1 eq.), trifenilfosfina (1 mg, 0,003 mmol, 0,04 eq.), trietilamina (0,017 ml, 0,12 mmol, 1,5 eq.) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (3 mg, 0,004 mmol, 0,05 eq.) en THF (3 ml) se le añadió etiniltrimetilsilano (0,018 ml, 0,12 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 10 minutos. Entonces se le añadió una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante chromatografía ultrarrápida con MeOH:DCM 1:9 produciendo el producto deseado 21A. [M+H] calc. para C₂₂H₂₄F₂N₂O₄Si, 475; hallado, 475.

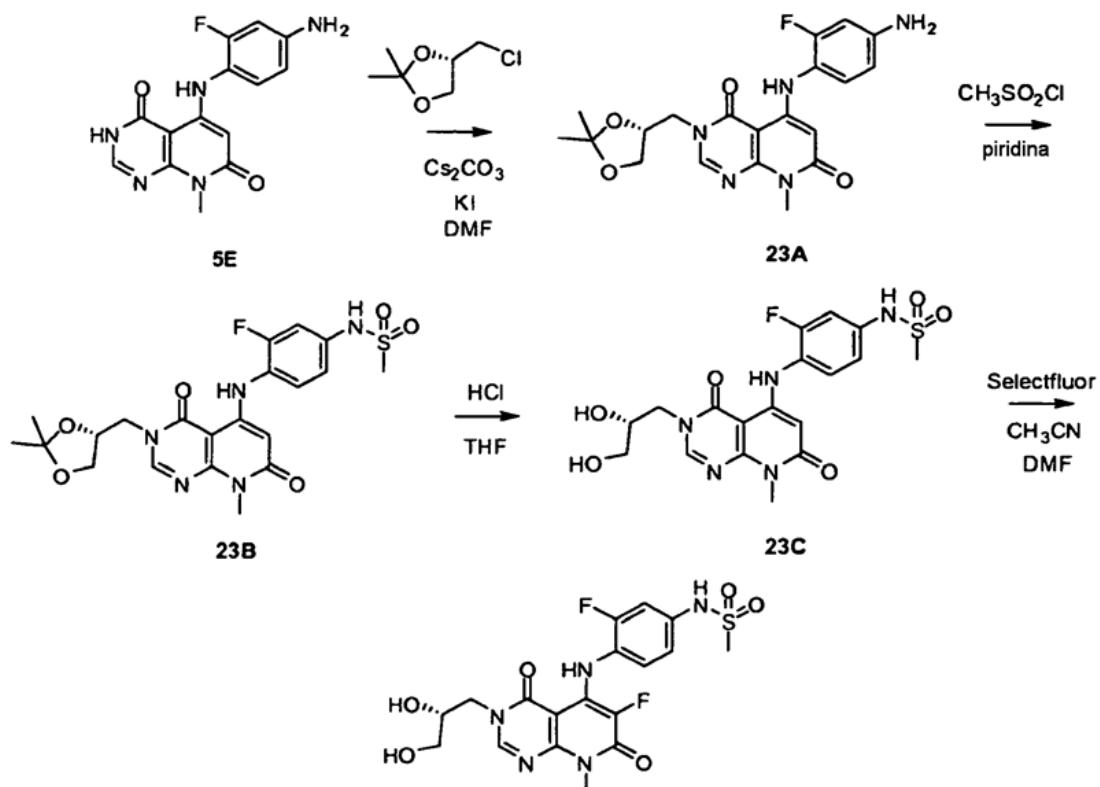
A una mezcla de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-((trimetilsilil)etinil)fenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona 21A en THF (3 ml) se le añadió disolución 1 M de TBAF (0,14 ml, 0,14 mmol, 1,75 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida con MeOH:DCM 2:8 produciendo el producto deseado (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (ejemplo 21) como un sólido blanquecino (10 mg, rendimiento del 30%). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 3,54 (s, 1 H) 3,60 (d, *J*=5,05 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,75 - 3,83 (m, 1 H) 3,93 - 4,00 (m, 1 H) 4,41 (dd, *J*=13,52, 2,91 Hz, 1 H) 7,11 (td, *J*=8,15, 5,68 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 8,40 (s, 1 H). [M+H] calc. para C₁₉H₂₁F₂N₂O₄, 403; hallado, 403.

Ejemplo 22: (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona.



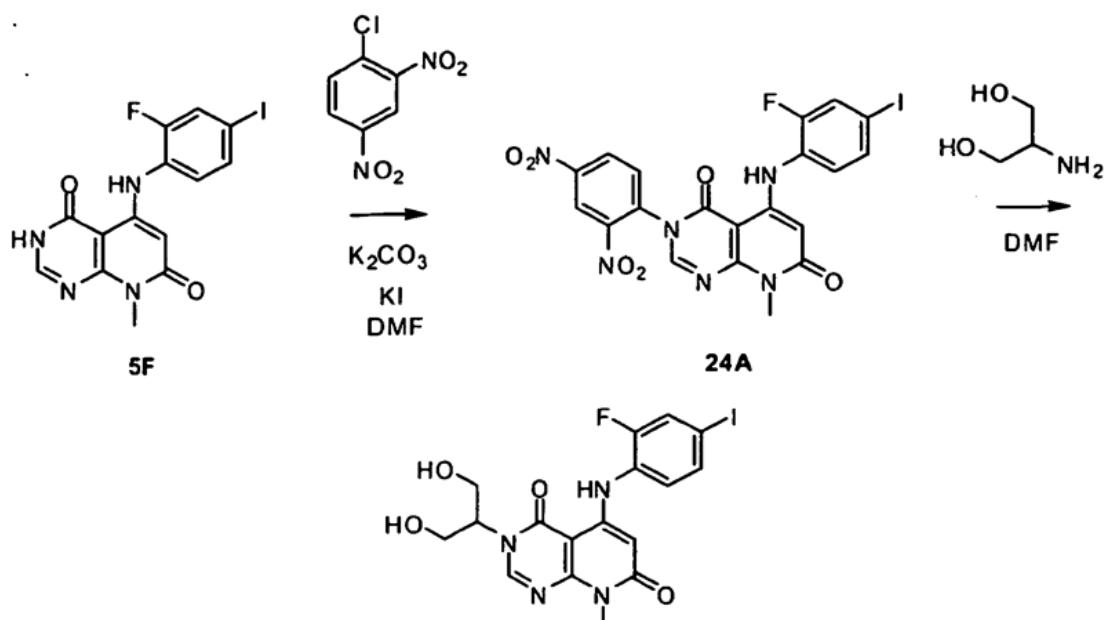
25 Se preparó el ejemplo 22 como un sólido blanquecino usando un procedimiento análogo al descrito en relación con el ejemplo 21, excepto porque se usó (*R*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona en lugar de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,37 - 3,41 (m, 30 1 H) 3,43 - 3,50 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 4,25 (s, 1 H) 4,30 - 4,38 (m, 1 H) 4,84 (t, *J*=5,56 Hz, 1 H) 5,14(d, *J*=5,56 Hz, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 1 H) 7,29 (dd, *J*=8,59, 1,26 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J*=11,49, 1,64 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 10,34 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H). [M+H]⁺ calc. para C₁₉H₁₆FN₄O₄: 403; hallado: 403.

Ejemplo 23: (*R*)-N-(4-(3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino)-3-fluorofenil)metanosulfonamida



- 5 Se preparó el compuesto 23A usando un procedimiento análogo al descrito en relación con la síntesis del compuesto 20B, excepto porque se usó 5-(4-amino-2-fluorofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (5E) en lugar de 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (20A). [M+H] calc. para $C_{20}H_{22}FN_5O_4$ 416; hallado, 416.
- 10 Se agitó una mezcla de (*R*)-5-(4-amino-2-fluorofenilamino)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona 23A (77 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) y piridina (3 ml) a temperatura ambiental durante 10 minutos. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,021 ml, 0,19 mmol, 1,45 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante CL/EM preparatoria (el 30-55% CH_3CN en H_2O) produciendo el producto deseado 23B (62 mg, rendimiento del 68%). [M+H] calc. para $C_{21}H_{24}FN_5O_6S$, 494; hallado, 494.
- 15 Se preparó el compuesto 23C usando un procedimiento análogo al descrito en relación con la síntesis del compuesto 20C, excepto porque se usó (*R*)-*N*-(4-(3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahydropirido[2,3-d]pirimidin-5-ylamino)-3-fluorofenil)metan sulfonamida (23B) en lugar de (*R*)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (20B) [M+H] calc. para $C_{18}H_{20}FN_5O_6S$, 454; hallado, 454.
- 20 Se preparó (*R*)-*N*-(4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahydropirido[2,3-d]pirimidin-5-ylamino)-3-fluorofenil)metan sulfonamida (ejemplo 23) como un sólido blanquecino usando un procedimiento análogo al descrito en relación con la síntesis del ejemplo 19, excepto porque se usó (*R*)-*N*-(4-(3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metil-4,7-dioxo-3,4,7,8-tetrahydropirido[2,3-d]pirimidin-5-ylamino)-3-fluorofenil)metan sulfonamida (23C) en lugar de (*S*)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) □ ppm 3,04 (s, 3 H) 3,45 (d, $J=4,80$ Hz, 1 H) 3,48 (d, $J=4,80$ Hz, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,72 - 3,82 (m, 1 H) 4,32 (dd, $J=13,01, 2,65$ Hz, 1 H) 6,99 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1 H) 7,09 (dd, $J=12,38, 2,27$ Hz, 1 H) 7,22 (td, $J=8,97, 4,55$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 10,20 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H). [M+H] calc. para $C_{18}H_{19}F_2N_5O_6S$, 472; hallado, 472.

Ejemplo 24: 3-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona

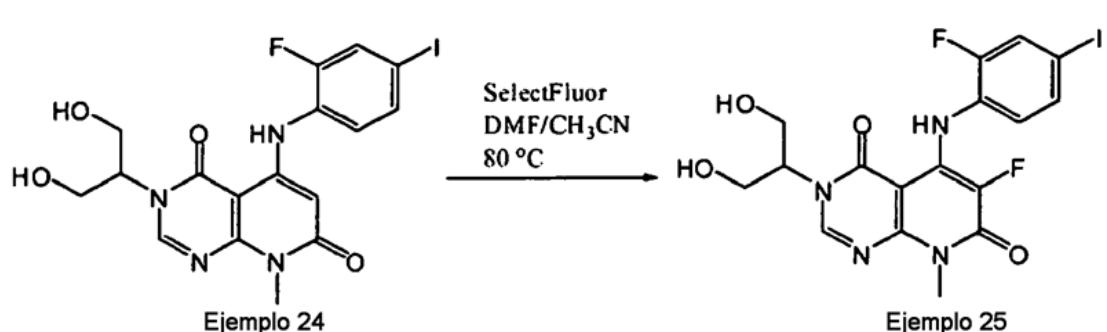


Ejemplo 24

A una mezcla de 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona 5F (41 mg, 0,1 mmol, 1 eq.) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en DMF (1 ml) se le añadió carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 5 minutos. Se añadió entonces 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (22 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq.) y se irradió la mezcla de reacción con microondas a 80°C durante 30 minutos y luego a 100°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado mediante CL/EM preparatoria (el 50-75% de CH₃CN en H₂O) dando 3-(2,4-dinitrofenil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona, compuesto 24A, como un sólido de color amarillo (18 mg, rendimiento del 31%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 3,78 (s, 3 H) 6,09 (s, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,52 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,75 (dd, *J*=8,46, 2,65 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc. para C₂₀H₁₂FIN₆O₆, 579; hallado, 579.

15 A una mezcla de 3-(2,4-dinitrofenil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona 24A
 (18 mg, 0,03 mmol, 1 eq.) en DMF (0,3 ml) se le añadió 2-aminopropano-1,3-diol (29 mg, 0,3 mmol, 10 eq.). Se
 calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 5 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo
 mediante CL/EM preparatoria (el 30-55% de CH₃CN en H₂O) produciendo 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-(2-fluoro-4-
 yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona, ejemplo 24, como un sólido blanquecino (10 mg,
 rendimiento del 66%). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ ppm 3,65 (s, 3 H) 3,87 - 3,95 (m, 2 H) 4,04 (dd, *J*=11,87, 7,07
 Hz, 2 H) 4,88 - 4,90 (m, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 7,29 (t, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,57 - 7,69 (m, 2 H) 8,50 (s, 1 H). [M+H] calc. para
 20 C₁₇H₁₆FIN₄O₄. 487: hallado, 487.

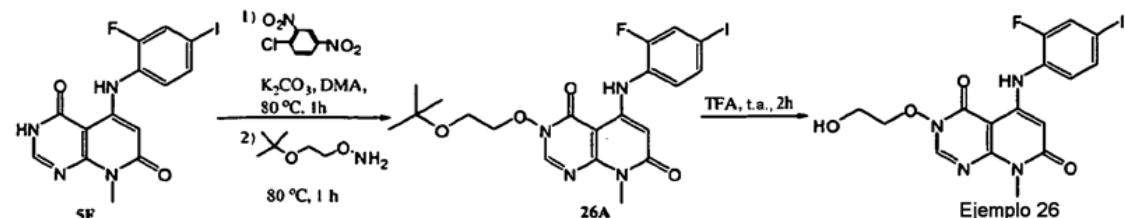
Ejemplo 25: 3-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



30 Se agitó el ejemplo 24 (65 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,25 ml) a 80°C. Se añadió gota a gota una disolución en suspensión de Selectfluor® (52 mg, 0,15 mmol) en DMF/CH₃CN (1:2, 0,75 ml), y se agitó la reacción 10 minutos. La purificación mediante prep-HPLC dio 20,1 mg (30%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) □ ppm 10,40 (s, a., 1 H) 8,49 (s, 1 H) 7,42- 7,57 (m, 2 H) 6,96 (td, *J*=8,72, 5,05 Hz, 1 H) 4,72 - 4,82 (m, 1 H) 4,03 (dd, *J*=12,00, 7,20 Hz, 2 H) 3,90 (dd, *J*=12,00, 4,80 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H). MS (ES) [m+H] calc.

para $C_{17}H_{15}F_2IN_4O_4$, 505; hallado 505.

Ejemplo 26: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona

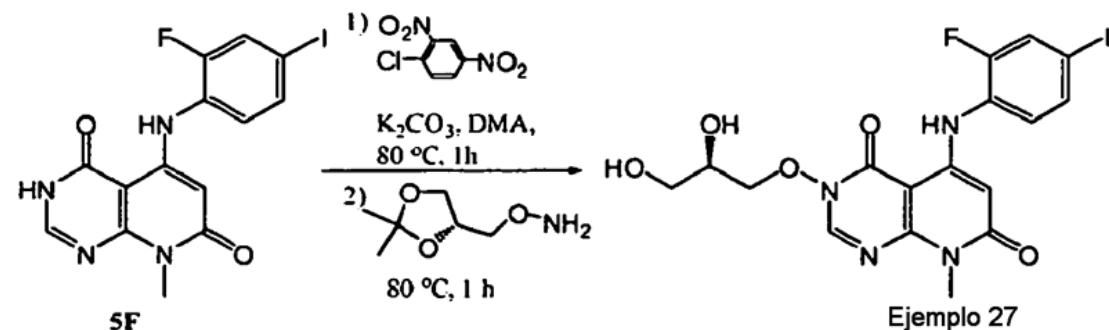


5

3-(2-*tert*-Butoxietoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona (compuesto 26A): Se agitaron compuesto 5F (250 mg, 0,61 mmol), carbonato de potasio (209 mg, 1,51 mmol) y 1-cloro-2,4-dinitronbenceno (307 mg, 1,5 mmol) en DMA a 80°C durante 1,5 h. Se añadió O-(2-*tert*-butoxi-ethyl)-hidroxilamina a t.a. y se agitó la reacción durante 1 h a 80°C. La purificación mediante prep-HPLC dio 43 mg (12%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. MS (ES) [m+H] calc. para $C_{20}H_{22}FIN_4O_4$, 529; hallado 529.

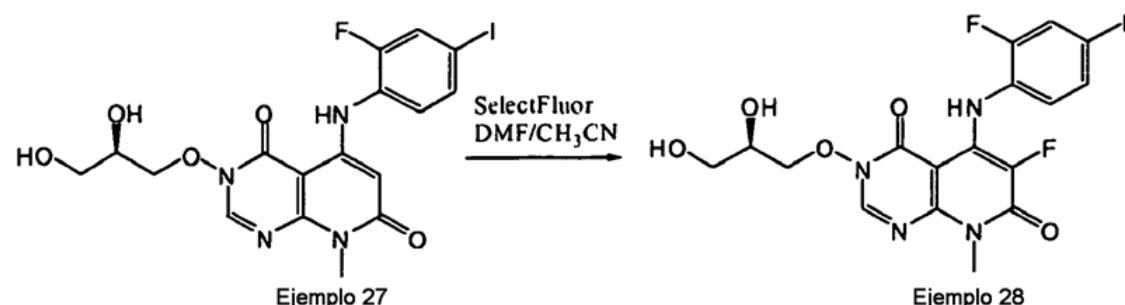
5-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-3-(2-hidroxi-etoxy)-8-metil-3*H*,8*H*-pirido[2,3-d]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 26): Se disolvió compuesto 26A (43 mg, 0,081 mmol) en TFA (0,8 ml) y se agitó a t.a. durante 2 horas. La purificación mediante prep-HPLC dio 10,8 mg (29 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. 1H -RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,92 (s, 1 H) 7,80 (dd, *J*=10,11, 2,02 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,59, 1,26 Hz, 1 H) 7,36 (t, *J*=8,46 Hz, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 4,99 (s. a., 1 H) 4,29 - 4,38 (m, 2 H) 3,64 - 3,78 (m, 2 H) 3,50 (s, 3 H). MS (ES) [m+H] calc. para $C_{16}H_{14}FIN_4O_4$, 473; hallado 473.

20 Ejemplo 27: (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



25 Se agitaron compuesto 5F (1,31 g, 3,17 mmol), carbonato de potasio (1,1 g, 7,92 mmol) y 1-cloro-2,4-dinitronbenceno (1,60 g, 7,92 mmol) en DMA a 80°C durante 2 horas. Se añadió (*R*)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)methyl)hidroxilamina (4,66 g, 31,7 mmol) a t.a. y se agitó la reacción durante 1 hora a 80°C. La purificación mediante prep-HPLC dio 210 mg (13%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (se produjo la desprotección mientras se concentraban las fracciones de purificación que contenían un 0,5% de TFA). 1H -RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,18 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 7,81 (dd, *J*=10,11, 1,77 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=7,58, 1,01 Hz, 1 H) 7,37 (t, *J*=8,46 Hz, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 4,39 (dd, *J*=10,74, 3,16 Hz, 1 H) 4,21 (dd, *J*=10,61, 7,33 Hz, 1 H) 3,82 - 3,88 (m, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,42-3,46 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calc. para $C_{17}H_{16}FIN_4O_5$, 503; hallado 503.

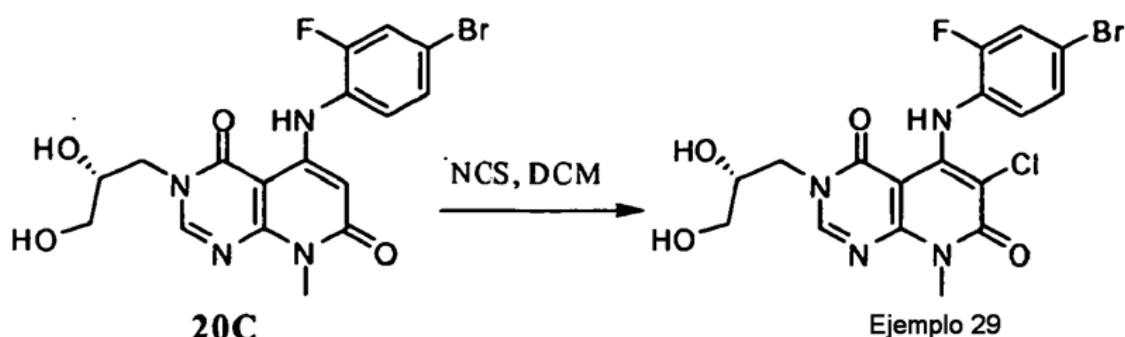
35 Ejemplo 28: (*R*)-3-(2,3-Dihidroxipropoxi)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



Se agitó el ejemplo 27 (110 mg, 0,22 mmol) en DMF (0,5 ml) a t.a. Se añadió gota a gota una disolución en

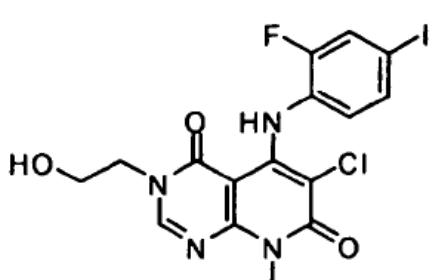
suspensión de Selectfluor® (86 mg, 0,24 mmol) en DMF/CH₃CN (1:2, 1,5 ml) a t.a., y se agitó la reacción 15 minutos. La purificación mediante prep-HPLC dio 78 mg (34%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 9,88 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 7,71 (d, *J*=10,11 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H) 7,00 (td, *J*=8,65, 5,18 Hz, 1 H) 5,12 (s. a., 1 H) 4,74 (s. a., 1 H) 4,39 (dd, *J*=10,36, 2,78 Hz, 1 H) 4,20 (dd, *J*=10,48, 7,20 Hz, 1 H) 3,81 - 3,87 (m, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 3,38 - 3,47 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₇H₁₅F₉IN₄O₅, 521; hallado 521.

Ejemplo 29: (R) -5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



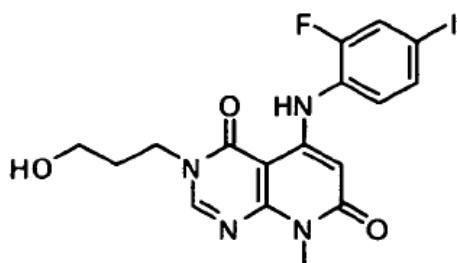
Se disolvió compuesto 20C (60 mg, 0,136 mmol) en 2 ml de DCM. Se añadió NCS (22 mg, 0,165 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se aisló el ejemplo 29 (35,3 mg, 54%) mediante separación por HPLC preparativa. ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,50 (s, 1 H) 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 4,51 (m, 1 H) 4,03 (m, 1 H) 3,88 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H) 3,68 (d, J = 4 Hz, 2 H). [M+H] calc. para C₁₇H₁₅BrClFN₄O₄, 475; hallado, 475.

Ejemplo 30: 6-Cloro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



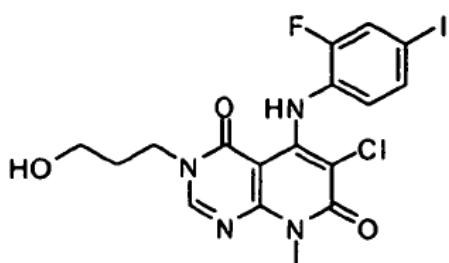
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 29 usando el ejemplo 2 como material de partida. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1 H) 7,49 (m, 2 H) 6,75 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,11 (t, J = 5,04 Hz, 2 H) 4,00 (t, J = 4,0 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H). [M+H]⁺ calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$, 491; hallado, 491.

Ejemplo 31: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



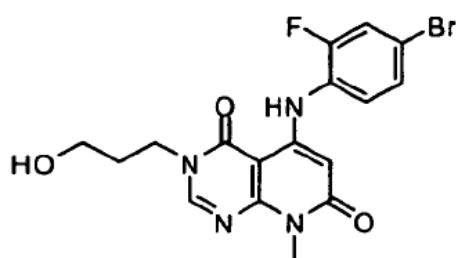
Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 2 usando 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2*H*-pirano como material de partida en lugar de compuesto 2B. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) □ 8,19 (s, 1 H) 7,50 (m, 2 H) 7,25 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,19 (t, J = 5,04 Hz, 2 H) 3,70 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 2,05 (m, 2 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrIN}_2\text{O}_2$ 471; hallado, 471.

Ejemplo 32: 6-Cloro-5-(2-fluoro-4-vodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



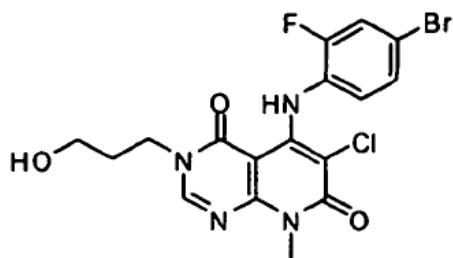
5 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 29 usando el ejemplo 31 como material de partida. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) □ 8,21 (s, 1 H) 7,44 (m, 2 H) 6,74 (t, $J=8,36$ Hz, 1 H) 4,19 (t, $J=6,56$ Hz, 2 H) 3,69 (t, $J=8,0$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 2,04 (m, 2 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$, 505; hallado, 505.

10 Ejemplo 33: 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



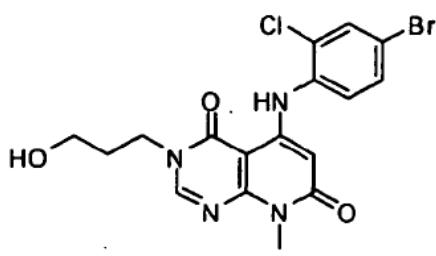
15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 2 usando 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2*H*-pirano como material de partida en lugar de compuesto 2B, y 4-bromo-2-fluoroanilina en lugar de 2-fluoro-4-yodoanilina para la etapa de desplazamiento del tosilato. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) □ 8,48 (s, 1 H) 7,42 (m, 3 H) 5,70 (s, 1 H) 4,15 (t, $J=6,84$ Hz, 2 H) 3,63 (m, 5 H) 2,00 (m, 2 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrFN}_4\text{O}_3$, 423; hallado, 423.

20 Ejemplo 34: 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



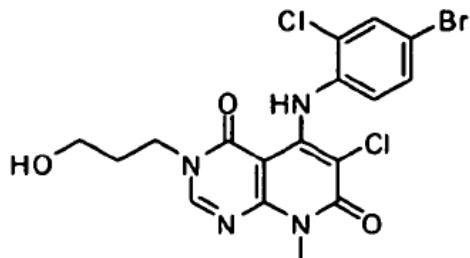
25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 29 usando el ejemplo 33 como material de partida. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) □ 8,22 (s, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 6,90 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H) 4,19 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,70 (t, $J=6,04$ Hz, 2 H) 2,04 (m, 2 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4\text{O}_3$, 459; hallado, 459.

Ejemplo 35: 5-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



- Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 2 usando 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2*H*-pirano como material de partida en lugar de compuesto 2B, y 4-bromo-2-cloroanilina en lugar de 2-fluoro-4-yodoanilina para la etapa de desplazamiento del tosilato. ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,51 (m, 2 H) 5,76 (s, 1 H) 4,15 (t, J = 6,84 Hz, 2 H) 3,63 (m, 5 H) 2,00 (m, 2 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{O}_3$, 441; hallado, 441.
- 5

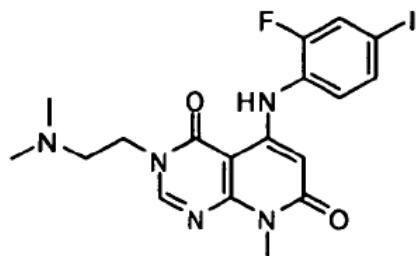
Ejemplo 36: 5-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



10

- Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 29 usando el ejemplo 35 como material de partida. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 4,20 (t, J = 6,6 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,70 (t, J = 6,6 Hz, 2 H) 2,05 (m, 2 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 475; hallado, 475.
- 15

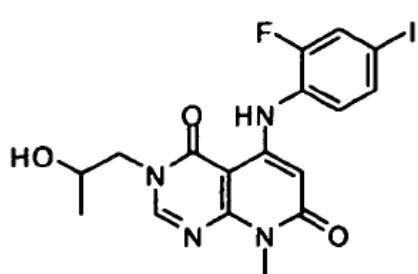
Ejemplo 37: 3-(2-(Dimetilamino)ethyl)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



20

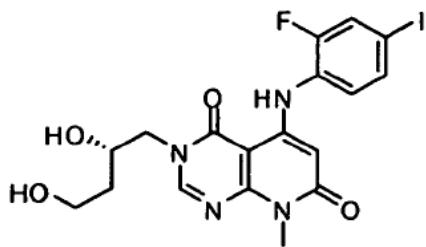
- Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del compuesto 5G usando compuesto 5F y bromohidrato de 2-bromo-N,N-dimetiletanamina como material de partida. ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,57 (s, 1 H) 7,68 (m, 2 H) 7,33 (t, J = 8,36 Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 4,51 (t, J = 4,0 Hz, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,66 (t, J = 8,0 Hz, 2 H) 3,09 (s, 6 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FIN}_5\text{O}_2$, 484; hallado, 484.
- 25

Ejemplo 38: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



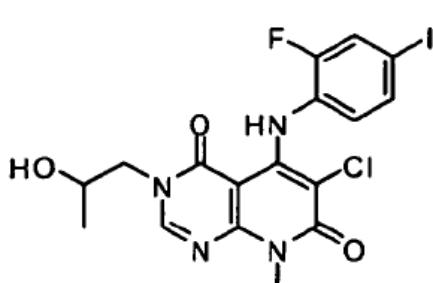
- 30 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del compuesto 5G usando compuesto 5F y 1-bromopropan-2-ol como material de partida. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,24 (t, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 4,39 (m, 1 H) 4,25 (m, 1 H) 3,57 (m, 4 H), 1,35 (d, J = 6,32 Hz, 3 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_3$, 471; hallado, 471.

- 35 Ejemplo 39: (*S*)-3-(2,4-Dihidroxibutil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3*H*,8*H*)-diona



Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 2 usando (*S*)-4-(bromometil)-2-fenil-1,3-dioxano como material de partida en lugar de compuesto 2B. ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) □ 8,44 (s, 1 H) 7,65 (m, 2 H) 7,33 (t, J = 8,6 Hz, 1 H) 5,79 (s, 1 H) 4,39 (m, 1 H) 4,11 (m, 1 H) 3,80 (m, 3 H) 3,68 (s, 3 H), 1,83 (m, 2 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 501; hallado, 501.

Ejemplo 40: 6-Chloro-5-(2-fluoro-4-yodophenylamino)-3-(2-hydroxipropyl)-8-methylpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona

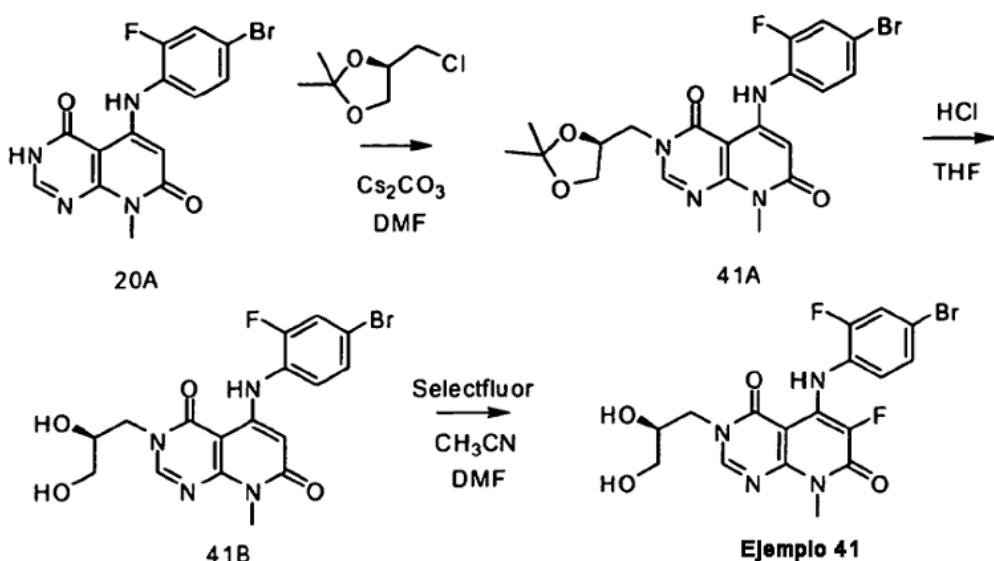


10

Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 29 usando el ejemplo 38 como material de partida. ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) □ 8,48 (s, 1 H) 7,55 (m, 2 H) 6,92 (t, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,35 (m, 1 H) 4,15 (m, 1 H) 3,81 (m, 4 H), 1,32 (d, J = 6,32 Hz, 3 H). [M+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$, 505; hallado, 505.

15

Ejemplo 41: (*S*)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihydroxipropyl)-6-fluoro-8-methylpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



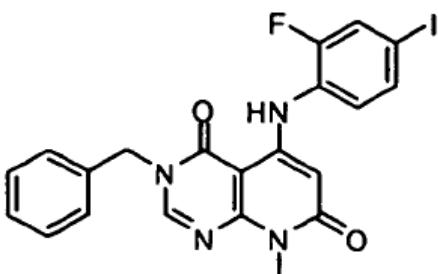
20

Se mezclaron compuesto 20A (1 g, 2,73 mmol), (*R*)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (2 g, 13,3 mmol), Cs₂CO₃ (1,7 g, 5,43 mmol) y KI (0,45 g, 2,73 mmol) en 10 ml de DMF y se calentaron con microondas a 120°C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción bruta para eliminar el Cs₂CO₃ y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida produciendo el compuesto 41A (200 mg, 15%). [M+H] calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrFN}_4\text{O}_4$, 479; hallado, 479.

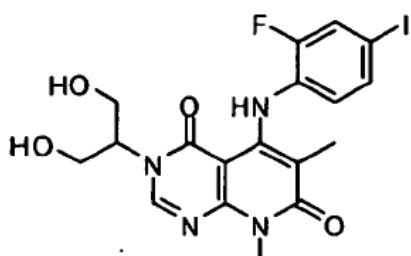
25

Se trató compuesto 41A (100 mg, 0,21 mmol) con THF:HCl (1 N) 2:1 a temperatura ambiental durante la noche produciendo el compuesto 41B. Se aisló el compuesto 41B (43 mg, 47%) mediante separación por HPLC preparativa. [M+H] calc. para $C_{17}H_{16}BrFN_4O_4$, 439; hallado, 439.

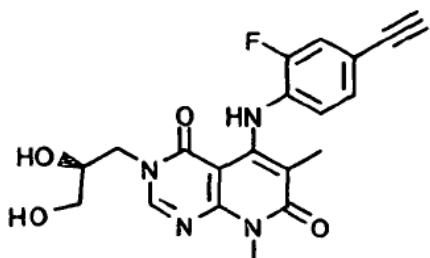
- 5 Se mezclaron compuesto 41B (43 mg, 0,098 mmol), Selectfluor (31,5 mg, 0,089 mmol) en 1 ml de DMF y 1 ml de CH₃CN. Se calentó la mezcla a 80°C durante 10 minutos. Se obtuvo el ejemplo 41 (10 mg, 22,3%) mediante purificación por HPLC preparativa. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ 8,39 (s, 1 H) 7,37 (d, J = 8,0Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 8,0Hz, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 4,39 (m, 1 H) 3,96 (m, 1 H) 3,81 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H) 3,60 (d, J = 4 Hz, 2 H). [M+H] calc. para $C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_4$, 457; hallado, 457.
- 10 Ejemplo 42: 3-Bencil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



- 15 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del compuesto 2G usando compuesto 5C en lugar de compuesto 2F como material de partida. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ 8,62 (s, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 7,61 (m, 1 H) 7,37 (m, 6 H) 5,72 (s, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H). [M+H] calc. para $C_{21}H_{16}FIN_4O_2$, 503; hallado, 503.
- 20 Ejemplo 43: 3-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



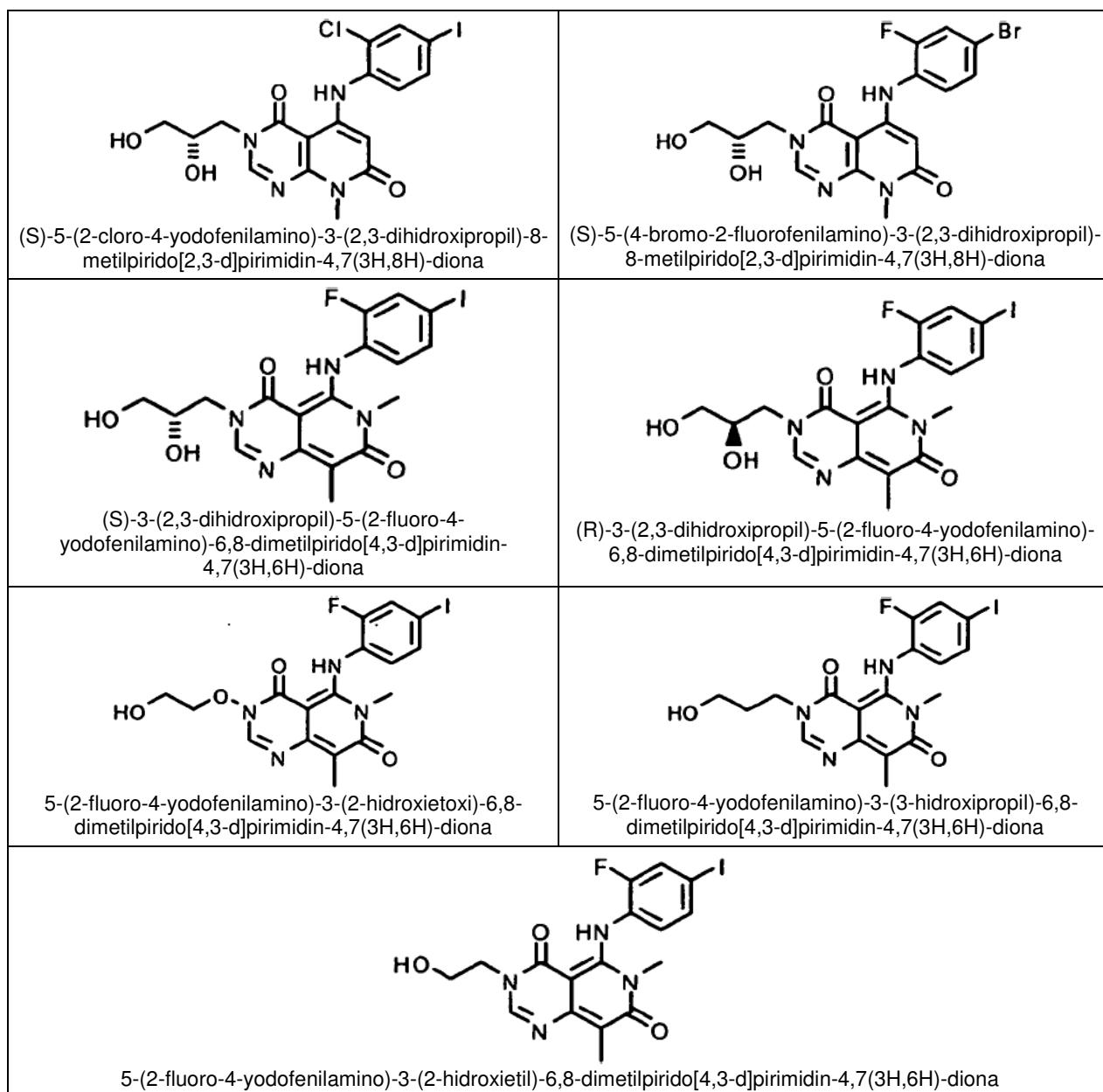
- 25 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 24 usando el ejemplo 12 como material de partida en lugar de compuesto 5F. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) □ 8,45 (s, 1 H) 7,52 (d, J = 8,0Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,0Hz, 1 H) 6,60 (t, J = 8,0 Hz, 1 H) 4,0 (m, 3 H) 3,91 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 1,7 (s, 3 H). [M+H] calc. para $C_{18}H_{18}FIN_4O_4$, 501; hallado, 501.
- 30 Ejemplo 44: (S)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-5-(4-eticinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona



- 35 Se preparó el compuesto del título siguiendo el mismo procedimiento para la síntesis del ejemplo 16 usando el ejemplo 13 como material de partida. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 1,79 (s, 3 H) 3,11 (s, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 3

H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 3,94 - 4,02 (m, 1 H) 4,30 (dd, $J=14,15$, 3,79 Hz, 1 H) 6,67 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 7,19 (dd, $J=8,21,0,88$ Hz, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) [M+H] calc. para $C_{20}H_{19}FN_4O_4$, 399; hallado, 399

Además de lo anterior, pueden usarse los esquemas de reacción anteriores, y variaciones de los mismos, para preparar lo siguiente:



Pruebas biológicas

Puede someterse a ensayo la actividad de compuestos como inhibidores de MEK *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Además, pueden examinarse compuestos según la presente invención para determinar su actividad contra uno o más MEK. Se proporcionan a continuación ensayos para determinar la actividad frente a MEK1 y ERK1.

MEK1, MEK2 y ERK1 purificados pueden obtenerse tal como sigue.

- 10 Para MEK1, puede amplificarse el ADN que codifica para los residuos 2-393 (del aa 32-51, S218E/S222D) de la secuencia de longitud completa de la enzima humana mediante PCR y clonarse en los sitios BamHI/XbaI de pFastbac (Invitrogen), que incorpora una etiqueta de 6 histidinas en el extremo N-terminal. La delección de los residuos 32-51, y las dos mutaciones, S218E y S222D, pueden obtenerse mediante PCR de cambio rápido. SEQ ID NO: 1 corresponde a los residuos 2-393, con delección de los residuos 32-51 y mutaciones S218E/S222D, y con la etiqueta de 6 histidinas N-terminal. SEQ ID NO: 2 es la secuencia de ADN que se usó para codificar para SEQ ID NO: 1.

- Para MEK2, puede amplificarse el DNA que codifica para los residuos 1-400 (S222E/S226D) de la secuencia de longitud completa de la enzima humana mediante PCR y clonarse en pFastbac (Invitrogen), que incorpora una etiqueta de 6 histidinas en el extremo N-terminal. Las dos mutaciones, S222E y S226D, pueden obtenerse mediante PCR de cambio rápido. SEQ ID NO: 3 corresponde a los residuos 1-400 con las mutaciones S222E/S226D, y con la

etiqueta de 6 histidinas N-terminal y SEQ. ID. NO: 4 es la secuencia de ADN que se usó para codificar para SEQ ID NO: 3.

- 5 Para ERK1, puede amplificarse el DNA que codifica para los residuos 1-379 de la secuencia de longitud completa de la enzima humana mediante PCR y clonarse en los sitios Small/Sall de pGEX-6p-3 (GE Healthcare), que incorpora una etiqueta de GST en el extremo N-terminal. SEQ ID NO: 5 corresponde a los residuos 1-379 con la etiqueta de GST N-terminal. SEQ ID NO: 6 es la secuencia de ADN que se usó para codificar para SEQ ID NO: 5.
- 10 Pueden generarse baculovirus recombinantes que incorporan los constructos de MEK1 y MEK2 mediante transposición usando el sistema Bac-to-Bac (Invitrogen). Pueden generarse disoluciones madre virales de alto título mediante infección de células Sf9 de *Spodoptera frugiperda*; puede llevarse a cabo la expresión de proteína recombinante mediante infección de Sf9 de *Spodoptera frugiperda* (Invitrogen) en biorreactores Wave de 5 l (Wave Biotech).
- 15 Puede aislarse proteína recombinante de extractos celulares mediante pase sobre resina ProBond (Invitrogen). Pueden purificarse entonces adicionalmente extractos purificados parcialmente de todas las MEK1 mediante cromatografía de líquidos de alta resolución sobre una resina de filtración en gel SEC2000. Puede determinarse la pureza de proteínas MEK1 y MEK2 en gel de SDS-PAGE desnaturizante. Pueden concentrarse entonces MEK1 y MEK2 purificadas hasta una concentración final de 3,4 mg/ml y 5,4 mg/ml, respectivamente. Pueden almacenarse las proteínas o bien a -78°C en un tampón que contiene TRIS-HCl 50 mM pH 7,6, NaCl 250 mM, EDTA 0,1 mM y TCEP 0,125 mM o bien a -20°C en presencia de glicerol (concentración final de glicerol al 50%).
- 20 Puede generarse proteína recombinante que incorpora los constructos de ERK1 mediante transformación del vector de expresión en una cepa de *E. coli* HD5α (Invitrogen). Para expresar la proteína ERK1, puede cultivarse la cepa de *E. coli* transformada a 37°C C hasta DO0,6, e inducirse entonces añadiendo IPTG hasta una concentración final de 0,5 mM, y continuar cultivando la célula durante la noche a 25°C.
- 25 Puede aislarse proteína ERK1 recombinante de extractos celulares mediante pase sobre Glutatione (Amersham). Pueden purificarse entonces adicionalmente extractos purificados parcialmente de ERK1 mediante cromatografía de líquidos de alta resolución sobre una resina de filtración en gel BioSep SEC3000. Puede determinarse la pureza de la proteína ERK1 en gel de SDS-PAGE desnaturizante. Puede concentrarse entonces ERK1 purificada hasta una concentración final de 1,9 mg/ml. Pueden almacenarse las proteínas o bien a -78°C en un tampón que contiene TRIS-HCl 25 mM pH 7,6, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM y TCEP 0,25 mM o bien a -20°C en presencia de glicerol (concentración final de glicerol al 50%).
- 30 35 Debe indicarse que una variedad de otros huéspedes y sistemas de expresión son también adecuados para la expresión de MEK1 y ERK1, tal como apreciará fácilmente un experto en la técnica.
- 40 Pueden determinarse las propiedades inhibidoras de compuestos en relación con MEK1 o MEK2 usando un formato de placa de 384 pocillos negra en las siguientes condiciones de reacción: HEPES 50 mM pH 7,3, NaCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, Brij35 al 0,01%, MEK1 1 nM o MEK2 4 nM, ERK1 25 nM, ATP 400 mM, IPTTPITTYFFFK-5FAM-COOH (FI-Erk tide) 500 nM y DMSO al 1%. Se determina el producto de reacción cuantitativamente mediante polarización fluorescente usando perlas IMAP progresivas de Molecular Devices.
- 45 50 55 La reacción del ensayo puede iniciarse tal como sigue: se añadieron 2 µl de la mezcla de FI-Erk tide 1,5 µM y ERK 75 nM con 2 µl de inhibidor (diluciones en serie de 2 veces para 11 puntos de daos para cada inhibidor) que contenía DMSO al 3% a cada pocillo de la placa, seguido por la adición de 2 µl de la mezcla de MEK1 3 nM o MEK2 12 nM y ATP 1200 µM para iniciar la reacción (la concentración de enzima final era de 1 nM para MEK1 o 4 nM para MEK2). Entonces puede incubarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 22 min., y extinguirse y revelarse mediante la adición de 20 µl de dilución 1:200 de perlas IMAP progresivas (Molecular Devices) en un 80% de tampón A, un 20% de tampón B y Tween 20 al 0,003%. Puede medirse la polarización de fluorescencia de las mezclas de reacción resultantes tras una incubación de 1 hora a temperatura ambiente.
- Pueden calcularse valores de IC₅₀ mediante ajuste de la curva no lineal de las concentraciones de compuesto y la señal de polarización de fluorescencia con respecto a la ecuación de IC₅₀ patrón. Se facilitan en la tabla 1 valores de IC₅₀ para compuestos seleccionados.

Tabla 1: IC₅₀ de compuestos mostrados a modo de ejemplo frente a MEK1

Ejemplo	IC ₅₀ (MEK1, nM)
1	≥ 16
2	5 -15
3	≥ 16

ES 2 430 966 T3

4	5 -15
5	5 -5
6	≤ 5
7	≤ 5
8	≤ 5
9	≥ 16
10	≥ 16
11	≥ 16
13	≤ 5
14	≤ 5
15	≥ 16
16	5 -15
17	5 -15
18	≤ 5
19	≤ 5
20	≥ 16
21	5 -15
22	≤ 5
23	≥ 16
24	5 -15
25	≤ 5
26	5 -15
27	5 -15
28	≤ 5
29	5 -15
30	≤ 5
31	≤ 5
32	≤ 5
33	≥ 16
34	5 -15
35	≥ 16
36	≥ 16
37	≥ 16
38	≥ 16
39	≥ 16
40	5 -15
41	5 -15
42	≥ 16
43	5 -15
44	5 -15

Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer diversas modificaciones y variaciones en los compuestos, las composiciones, los kits y los métodos de la presente invención sin salir del alcance de la invención. De este modo, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención siempre que entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Listado de secuencias

10 <110> Takeda Pharmaceutical Company Limited
 <120> Inhibidores de MAPK/ERK cinasa
 <130> NEK-5002-WO
 <150> 60/870.913
 <151> 20-12-2006
 <160> 6
 15 <170> PatentIn versión 3.3
 <210> 1
 <211> 400
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> Residuos 2-393 de MEK1 humana con delección de los residuos 32-51, mutaciones S218E y S222D y una etiqueta de 6 histidinas N-terminal.
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (1) .. (28)
 <223> Etiqueta de 6 histidinas N-terminal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29) .. (400)
 30 <223> Residuos 2-393 de MEK1 humana con delección de los residuos 32-51 y mutaciones S218E y S222D
 <400> 1
 Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1 5 10 15
 Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Ser Pro Lys Lys Lys
 20 25 30
 Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn
 35 40 45
 Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys
 50 55 60
 Gln Lys Val Gly Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu
 65 70 75 80
 Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro
 85 90 95
 Ser Gly Leu Val Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro
 100 105 110
 Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile Arg Gly Leu Gln Val Leu His Glu Cys
 115 120 125

Asn Ser Pro Tyr Ile Val G y Phe Tyr G y Ala Phe Tyr Ser Asp G y
 130 135 140

G u Ile Ser Ile Cys Met G u His Met Asp G y G y Ser Leu Asp G n
 145 150 155 160

Val Leu Lys Lys Ala G y Arg Ile Pro G u G n Ile Leu G y Lys Val
 165 170 175

Ser Ile Ala Val Ile Lys G y Leu Thr Tyr Leu Arg G u Lys His Lys
 180 185 190

Ile Met His Arg Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg
 195 200 205

G y G u Ile Lys Leu Cys Asp Phe G y Val Ser G y G n Leu Ile Asp
 210 215 220

G u Met Ala Asn Asp Phe Val G y Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro G u
 225 230 235 240

Arg Leu G n G y Thr His Tyr Ser Val G n Ser Asp Ile Trp Ser Met
 245 250 255

G y Leu Ser Leu Val G u Met Ala Val G y Arg Tyr Pro Ile Pro Pro
 260 265 270

Pro Asp Ala Lys G l u Leu G u Leu Met Phe G y Cys G n Val G u G y
 275 280 285

Asp Ala Ala G u Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro G y Arg Pro Leu
 290 295 300

Ser Ser Tyr G y Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe G u Leu
 305 310 315 320

Leu Asp Tyr Ile Val Asn G u Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser G y Val
 325 330 335

Phe Ser Leu G u Phe G n Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn
 340 345 350

Pro Ala G u Arg Ala Asp Leu Lys G n Leu Met Val His Ala Phe Ile
 355 360 365

Lys Arg Ser Asp Ala G u G u Val Asp Phe Ala G y Trp Leu Cys Ser
 370 375 380

Thr Ile G y Leu Asn G n Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala G y Val
 385 390 395 400

<210> 2

<211> 1203

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

ES 2 430 966 T3

<223> Secuencia de ADN que codifica para SEQ ID NO: 1.

<400> 2

```

at gt cgt act accat cacca t caccat cac gat t acgat a t cccaaacgac cgaaaacct g      60
t at t t cagg gcgcctt ggg at ccccccaag aagaagccga cgcccat cca gct gaaccg .      120
gc ccccgacg gct ct gcagt t aacgggacc agct ct gcgg agaccaact t ggaggcct t      180
ct t acccaga agcagaaggt gggagaact g aaggat gacg ac t t gagaa gat cagt gag      240
ct gggggct g gcaat ggcgg t gt ggt gt t c aaggt ct ccc acaaggct t c t ggcct ggt c      300
at ggccagaa agct aatt ca t ct ggagat c aaacccgcaa t ccggAACCA gat cat aagg      360
gagct gcagg t t ct gcat ga gt gcaact ct ccgt acat cg t gggct t ct a t ggt gcgt t c      420
t acagcgat g gcgagat cag t at ct gcat g gacacat gg at ggaggt t c t ct ggat caa      480
gt cct gaaga aagct ggaag aat t cct gaa caaat t t tag gaaaagt t ag cat t gct gt a      540
at aaaaggcc t gacat at ct gagggagaag cacaagat ca t gcacagaga t gt caagccc      600
t ccaacat cc t agt caact c ccgt ggggag at caagct ct gt gact t t gg ggt cagcggg      660
cagct cat cg acgaaat ggc caacgact t c gt gggcacaa ggt cct acat gt cgccagaa      720
agact ccagg ggact cat t a ct ct gt gcag t cagacat ct ggagcat ggg act gt ct ct g      780
gt agagat gg cggt t gggag gt at cccat c cct cct ccag at gccaaagg gct ggagct g      840
at gt t t ggt gccaggt gga aggagat gcg gct gagaccc cacccaggcc aaggacccc      900
gggaggccccc t t agt cat a cggaaat ggac agccgaccc t ccat ggcaat t t t gagt t g      960
t t ggat t aca t agt caacga gcct cct cca aaact gccc a gtt ggagt gt t cagt ct ggaa      1020
t t t caagat t t t gt gaat aa at gct t aat a aaaaaccccg cagagagagc agat t t gaag      1080
caact cat gg t t cat gct t t t at caagaga t ct gat gct g aggaagt gga t t t gcaggt      1140
t ggct ct gct ccaccat cgg cctt aaccag cccagcacac caacccat gc t gct ggcgt c      1200
t aa                                         1203

```

<210> 3

5 <211> 428

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Residuos 1-400 de MEK2 humana con mutaciones S222E y S226D y una etiqueta de 6 histidinas N-terminal.

10 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1) .. (28)

<223> Etiqueta de 6 histidinas N-terminal

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<222> (29) .. (428)

<223> Residuos 1-400 de MEK2 humana con mutaciones S222E y S226D

<400> 3

Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Glu Pro Met Leu Ala Arg
 20 25 30

Arg Lys Pro Val Leu Pro Ala Leu Thr Ile Asn Pro Thr Ile Ala Glu
 35 40 45

Gly Pro Ser Pro Thr Ser Glu Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Val Asp
 50 55 60

Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln Gln Lys Lys
 65 70 75 80

Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Ala Lys Val Gly Glu Leu Lys
 85 90 95

Asp Asp Asp Phe Glu Arg Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly
 100 105 110

Val Val Thr Lys Val Gln His Arg Pro Ser Gly Leu Ile Met Ala Arg
 115 120 125

Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile
 130 135 140

Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly
 145 150 155 160

Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu
 165 170 175

His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Glu Ala Lys Arg
 180 185 190

Ile Pro Glu Glu Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Arg Gly
 195 200 205

Leu Ala Tyr Leu Arg Glu Lys His Gln Ile Met His Arg Asp Val Lys
 210 215 220

Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp
 225 230 235 240

Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Glu Met Ala Asn Asp Phe Val
 245 250 255

G y Thr Arg Ser Tyr Met Ala Pro Glu Arg Leu G n G y Thr His Tyr
 260 265 270

Ser Val G n Ser Asp Ile Trp Ser Met G y Leu Ser Leu Val Glu Leu
 275 280 285

Ala Val G y Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu
 290 295 300

Ala Ile Phe G y Arg Pro Val Val Asp G y Glu Glu G y Glu Pro His
 305 310 315 320

Ser Ile Ser Pro Arg Pro Arg Pro Pro G y Arg Pro Val Ser G y His
 325 330 335

G y Met Asp Ser Arg Pro Ala Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr
 340 345 350

Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Asn G y Val Phe Thr Pro
 355 360 365

Asp Phe G n Glu Phe Val Asn Lys Oys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu
 370 375 380

Arg Ala Asp Leu Lys Met Leu Thr Asn His Thr Phe Ile Lys Arg Ser
 385 390 395 400

Gl u Val Gl u Gl u Val Asp Phe Ala G y Trp Leu Oys Lys Thr Leu Arg
 405 410 415

Leu Asn G n Pro G y Thr Pro Thr Arg Thr Ala Val
 420 425

<210> 4

<211> 1287

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN que codifica para SEQ ID. NO: 3.

<400> 4

at gt cgt act accat cacca t caccat cac gat t acgat a t cccaaacgac cgaaaacct g	60
t at t t cagg gcgccat gga acccat gct g gcccggagga agccggt gct gccggcgct c	120
accat caacc ct accat cgc cgagggccca t cccct acca gcgagggcgc ct ccgaggca	180
aacct ggt gg acct gcagaa gaagct ggag gagct ggaac tt gacgagca gcagaagaag	240
cggct ggaag cct t t ct cac ccagaaagcc aaggt cggcg aact caaaga cgt gact t c	300
gaaaggat ct cagagct ggg cgccggcaac ggcggggt gg t caccaaagt ccagcacaga	360
ccct cgggcc t cat cat ggc caggaagct g at ccacct t g agat caagcc ggccat ccgg	420
aaccagat ca t ccgcgagct gcaggt cct g cacgaat gca act cggcgta cat cgt gggc	480

	t t ct acgggg cct t ct acag t gacggggag at cagcat t t gcat ggaaca cat ggacggc	540
	ggct ccct gg accaggt gct gaaagaggcc aagaggattt c ccgaggagat cct gggaaa	600
	gt cagcat cg cgg t ct ccg gggct t ggcg t acct ccgag agaagcacca gat cat gcac	660
	c gagat gt ga agccct ccaa cat cct cgt g aact ct agag gggagat caa gct gt gt gac	720
	t t cgggt ga gcggccagct cat agaccaa at ggccaacg act t cgt ggg cacgcgt cc	780
	t acat ggct c cggagcggt t gcagggcaca cat t act cgg t gcagt cgga cat ct ggagc	840
	at gggct gt ccct ggt gga gct ggccgt c ggaaggt acc ccat ccccccc gcccgacgcc	900
	aaagagct gg aggccat ct t t ggcggcccc gt ggt cgacg gggagaagg agagcct cac	960
	agcat ct cgc ct cggccgag gccccccggg cgccccgt ca gcggt cacgg gat ggat agc	1020
	cgccct gcca t ggccat ct t t gaact cct g gact at at t g t gaacgagcc acct cct aag	1080
	ct gccaacg gt gt gt t cac ccccgact t c caggagt t t g t caat aaat g cct cat caag	1140
	aacctagcgg agcgggcgga cct gaagat g ct cacaaacc acacct t cat caagcggt cc	1200
	gaggt ggaag aagt ggat t t t gccggct gg t t gt gt aaaa ccct gcggt gaaccagccc	1260
	ggcacaccca cgcgcaccgc cgt gt aa	1287
	<210> 5	
	<211> 614	
	<212> PRT	
5	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Residuos 1-379 de ERK1 humana con una etiqueta de GST N-terminal.	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
10	<222> (1) .. (235)	
	<223> Etiqueta de GST N-terminal	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (236) .. (614)	
15	<223> Residuos 1-379 de ERK1 humana	
	<400> 5	
	Met Ser Pro Ile Leu Glu Tyr Trp Lys Ile Lys Glu Leu Val Glu Pro	
	1 5 10 15	
	Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu	
	20 25 30	
	Tyr Glu Arg Asp Glu Glu Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu	
	35 40 45	
	Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Glu Asp Val Lys	
	50 55 60	
	Leu Thr Glu Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn	
	65 70 75 80	

Met Leu G y G y Cys Pro Lys Glu Arg Ala G u Ile Ser Met Leu Glu
 85 90 95
 G y Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr G y Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 100 105 110
 Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 115 120 125
 Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 130 135 140
 G y Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 145 150 155 160
 Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 165 170 175
 Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro G n Ile Asp Lys Tyr
 180 185 190
 Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu G n G y Trp G n Ala
 195 200 205
 Thr Phe G y G y Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu
 210 215 220
 Phe G n G y Pro Leu G y Ser Pro Asn Ser G y Met Ala Ala Ala Ala
 225 230 235 240
 Ala G n G y G y G y G y G u Pro Arg Arg Thr G u G y Val G y
 245 250 255
 Pro G y Val Pro G y Glu Val Glu Met Val Lys G y G n Pro Phe Asp
 260 265 270
 Val G y Pro Arg Tyr Thr G n Leu G n Tyr Ile G y G u G y Ala Tyr
 275 280 285
 G y Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg Lys Thr Arg Val Ala
 290 295 300
 Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His G n Thr Tyr Oys G n Arg Thr
 305 310 315 320
 Leu Arg G u Ile G n Ile Leu Leu Arg Phe Arg His G u Asn Val Ile
 325 330 335
 G y Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Arg Asp
 340 345 350

Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp Leu Tyr Lys Leu Leu
 355 360 365

Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln
 370 375 380

Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Asn Val Leu His Arg
 385 390 395 400

Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ile Asn Thr Thr Cys Asp Leu Lys
 405 410 415

Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp Pro Glu His Asp His
 420 425 430

Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro
 435 440 445

Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys Ser Ile Asp Ile Trp
 450 455 460

Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser Asn Arg Pro Ile Phe
 465 470 475 480

Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His Ile Leu Gly Ile Leu
 485 490 495

Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile Ile Asn Met Lys Ala
 500 505 510

Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr Lys Val Ala Trp Ala
 515 520 525

Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu Asp Leu Leu Asp Arg
 530 535 540

Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Glu Ala Leu
 545 550 555 560

Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro Thr Asp Glu Pro Val
 565 570 575

Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu Asp Asp Leu Pro Lys
 580 585 590

Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr Ala Arg Phe Gln Pro
 595 600 605

Gly Val Leu Glu Ala Pro
610

<210> 6

<211> 1845

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

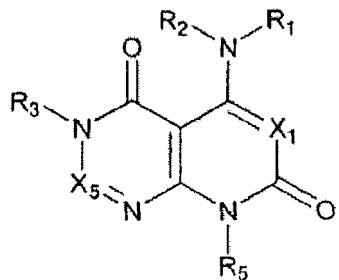
<223> Secuencia de ADN que codifica para SEQ ID NO: 5.

<400> 6

at gt cccct a t act aggt t a tt ggaaaatt aagggcct tg tgcaacccac t cgact t ct t	60
tt ggaat at c tt gaagaaaa at at gaagag ca t t gt at g agcgcgt ga aggt gat aaa t	120
ggcgaaaca aaaagt tt ga at t gggt tt g gagtt t ccc a at ct t cct t a tt at at t gat	180
ggt gat gt t a aatt aacaca gt ct at ggcc at cat acgt t at at agt ga caagcacaac	240
at gt t ggg t g gt gt ccaa a agagcgt gca gagat tt caa t gct t gaagg agcgg t t t g	300
gat at t agat acgg t gt t c gagaat t gca t at agt aaag ac t t gaaac t ct caaagt t	360
gat t t ct t a gcaagct acc t gaaat gct g aaaat gt t cg aagat cgt t t at gt cat aaa	420
acat at t t aa at ggt gat ca t gt aaccat cct gact t ca t gt t gt at ga cgct ct t gat	480
gt t gt t t at acat ggaccc aat gt gcct g gat gcgt t cc caaaat t agt t t gtt t aaa	540
aaacgt at t g aagct at ccc acaaatt gat aagt act t ga aat ccagcaa gt at at agca t	600
ggcct t t gc agggct ggca agccacgt t ggt ggt ggcg accat cct cc aaaat cggat	660
ct ggaagt t c t gt t ccaggg gccc t ggg a t ccccaatt ccggat ggc ggcggcggcg	720
gct caggggg gccccccgg ggagccccgt agaaccgagg ggg t cggccc gggggt cccg	780
ggggaggt gg agat ggt gaa gggcagccg t t cgacgt gg gcccgcgt a cacgcagt t g	840
cagt acat cg gcgaggcgc gta cggcat g gt cagct cg t cct at gacca cgt ggcac	900
act cgcgt gg ccat caagaa gat cagcccc t t cgaacat c agacct act g ccagcgcac	960
ct ccggaga t ccagat cct gct ggcgt t c cccat gaga at gt cat cgg cat ccgagac	1020
at t ct gcggg cgt ccaccc t ggaagccat g agagat gt ct acat t gt gca ggacct gat g	1080
gagact gacc t gt acaagt t gct gaaaagc cagcagct ga gcaat gacca t at ct gct ac	1140
t t cct ct acc agat cct gcg gggcct caag t acat ccact ccgccaacgt gct ccaccga	1200
gat ct aaagc cct ccaaccc t gct cat caac accacct gcg acct t aagat t t gt gat t c	1260
ggcct ggccc ggat t gccga t cct gagcat gaccacaccg gct t cct gac ggagt at gt g	1320
gct acgcgt ggt accgggc cccagagat c at gct gaact ccaagggt a t accaagt cc	1380
at cgacat ct ggt ct gt ggg ct gcat t ct g gct gagat gc t ct ct aaccg gccc t ct t c	1440
cct ggcaagc act acct gga t cagct caac cacat ct gg gcat cct ggg ct cccat cc	1500
caggaggacc t gaatt gt at cat caacat g aaggccc gaa act acct aca gt ct ct gccc	1560
t ccaagacca aggt ggct t g gccaagct t t ccccaagt cagact ccaa agccct t gac	1620
ct gct ggacc ggt gt t aac ct t t aacccc aat aaacgga t cacagt gga ggaagcgct g	1680
gct caccctt acct ggagca gt act at gac ccgacggat g agccagt ggc cgaggagccc	1740
t t cacc t t cg ccat ggagct ggt gacca t cct aaggagc ggct gaagga gct cat ct t c	1800
caggagacag cacgt t cca gcccggagt g ct ggaggccc cct ag	1845

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula:



5

o un polimero, solvato, tautómero, enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X₁ es CR₆;

10

X₅ es CR₆;

15

R₁ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

R₂ es hidrógeno;

20

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, hidroxialcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), aminoalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

25

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₁₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A; y

35

R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, heteroariloxilo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo (C₁₋₃), sulfinilalquilo (C₁₋₃), aminoalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₃), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A;

45

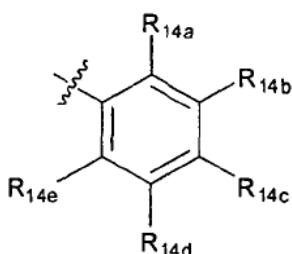
el grupo A consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C₁₋₁₀), ariloxilo (C₄₋₁₂), heteroariloxilo (C₁₋₁₀), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₁₀), tiocarbonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfinilalquilo (C₁₋₁₀), azaalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₁₀), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₁₀), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroaril (C₁₋₁₀)-alquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂), cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente adicional seleccionado del grupo B;

55

el grupo B consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo (C₁₋₁₀), ariloxilo (C₄₋₁₂), heteroariloxilo (C₁₋₁₀), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C₁₋₁₀), sulfonamido, imino,

sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C₁₋₁₀), haloalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀), carbonilalquilo (C₁₋₁₀), tiocarbonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfonilalquilo (C₁₋₁₀), sulfinilalquilo (C₁₋₁₀), azaalquilo (C₁₋₁₀), iminoalquilo (C₁₋₁₀), cicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterocicloalquil (C₃₋₁₂)-alquilo (C₁₋₁₀), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroaryl (C₁₋₁₀)-alquilo (C₁₋₅), bicicloaril (C₉₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), heterobicicloaril (C₈₋₁₂)-alquilo (C₁₋₅), cicloalquilo (C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), bicicloalquilo (C₉₋₁₂), heterobicicloalquilo (C₃₋₁₂), arilo (C₄₋₁₂), heteroarilo (C₁₋₁₀), bicicloarilo (C₉₋₁₂) y heterobicicloarilo (C₄₋₁₂).

- 5 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X₁ es -C(halo)=.
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X₁ es -CH=.
- 10 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que X₅ es -C(halo)=.
- 15 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que X₅ es -C(alquilo (C₁₋₅) sustituido o no sustituido)=, seleccionándose los sustituyentes del grupo A.
- 15 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que X₅ es -C(amino sustituido o no sustituido)=, seleccionándose los sustituyentes del grupo A.
- 20 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que X₅ es -CH=.
- 20 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en arilo (C₄₋₁₂) y heteroarilo (C₁₋₁₀), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.
- 25 9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R₁ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxilo, alquilo (C₁₋₃), hidroxialquilo (C₁₋₃) y cicloalquilo (C₃₋₈), cada uno sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.
- 30 10. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R₁ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metiltio, metoxilo, trifluorometoxilo, metilo, etilo, trifluorometilo, etinilo, n-propanolilo y ciclopropilo.
- 35 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R₁ comprende:



- 35 en donde R_{14a}, R_{14b}, R_{14c}, R_{14d} y R_{14e} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, alcoxilo, alquilo (C₁₋₃) e hidroxialquilo (C₁₋₃).
- 40 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R₃ es hidroxialquilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.
- 45 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R₃ es hidroxialcoxilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.
- 45 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R₃ es alquilo (C₁₋₁₀), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.
- 50 15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₅), aminoalquilo (C₁₋₁₀), hidroxialquilo (C₁₋₁₀) y cicloalquilo (C₃₋₁₂), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.
- 55 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R₅ es alquilo (C₁₋₆), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.
- 55 17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que R₆ se selecciona del grupo que consiste

en hidrógeno, halo, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo A.

18. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 10 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 15 2-(5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metil-4,7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de metilo;
- 20 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 25 (S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 30 (R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 35 (S)-6-cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 40 (R)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 45 (S)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 50 (R)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 55 (S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 60 (R)-3-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 65 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 70 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 75 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 80 (R)-3-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 85 (R)-3-(2,3-dihidroxipropoxi)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 90 (R)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 95 6-cloro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;

- 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 6-cloro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 5 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 10 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 3-(2-(dimetilamino)etil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 15 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- (S)-3-(2,4-dihidroxibutil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 6-cloro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 20 (S)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 3-bencil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 25 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- (S)-3-(2,3-dihidroxipropil)-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 2-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 30 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,8-dimetil-2-(metilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,3,8-trimetilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 35 3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- (S)-5-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- (S)-3-(2,3-dihidroxipropoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 40 3-(2-aminoetoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 3-(3-aminopropil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 45 3-(2-aminoetil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metil-3-(pirrolidin-3-ilmetil)pirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona;
- (S)-5-(2-cloro-4-yodofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona; y
- 50 (S)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona.
19. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un excipiente farmacéutico.
- 55 20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para su uso como medicamento.
21. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos cancerosos; trastornos hiperproliferativos no cancerosos; pancreatitis; enfermedad renal; dolor; prevenir la implantación del blastocito; tratar enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis; asma; quimiotaxis de neutrófilos; choque septicémico; enfermedades mediadas por células T en las que la supresión inmunitaria sería valiosa; aterosclerosis; inhibición de respuestas de queratínocitos a cócteles de factores de crecimiento; y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 60 22. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos cancerosos; trastornos hiperproliferativos no cancerosos; pancreatitis; enfermedad renal; dolor; la

prevención de la implantación del blastocito; el tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis; asma; quimiotaxis de neutrófilos; choque septicémico; enfermedades mediadas por células T en las que la supresión inmunitaria sería valiosa; aterosclerosis; inhibición de respuestas de queratinocitos a cócteles de factores de crecimiento; y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

FIGURA 1A

Secuencia de proteína que codifica para los residuos 2-393 de MEK1 humana con delección de los residuos 32-51, mutaciones S218E y S222D y una etiqueta de 6 histidinas N-terminal
 [SEQ ID NO: 1]

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1           5           10          15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Ser Pro Lys Lys Lys
 20          25          30

Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn
 35          40          45

Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys
 50          55          60

Gln Lys Val Gly Glu Leu Lys Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu
 65          70          75          80

Leu Gly Ala Gly Asn Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro
 85          90          95

Ser Gly Leu Val Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro
100         105         110

Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys
115         120         125

Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly
130         135         140

Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln
145         150         155         160

Val Leu Lys Lys Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val
165         170         175

Ser Ile Ala Val Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys
180         185         190
  
```

FIGURA 1B

Ile Met His Arg Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg
 195 200 205

Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp
 210 215 220

Glu Met Ala Asn Asp Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu
 225 230 235 240

Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met
 245 250 255

Gly Leu Ser Leu Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro
 260 265 270

Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly
 275 280 285

Asp Ala Ala Glu Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu
 290 295 300

Ser Ser Tyr Gly Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu
 305 310 315 320

Leu Asp Tyr Ile Val Asn Glu Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val
 325 330 335

Phe Ser Leu Glu Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn
 340 345 350

Pro Ala Glu Arg Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile
 355 360 365

Lys Arg Ser Asp Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser
 370 375 380

Thr Ile Gly Leu Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val
 385 390 395 400

FIGURA 1C

Secuencia de ADN que codifica para SEQ ID NO: 1 [SEQ ID NO:2]

atgtcgtaact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg	60
tattttcagg gcgc当地ggg atccccaaag aagaagccga cgccccatcca gctgaacccg	120
gccccccgacg gctctgcagt taacgggacc agctctgcgg agaccaactt ggaggcctt	180
cttaccgcaga agcagaaggt gggagaactg aaggatgacg actttgagaa gatcagttag	240
ctgggggctg gcaatggcgg tgtgggtttc aaggtctccc acaagccttc tggcctggc	300
atggccagaa agctaattca tctggagatc aaacccgcaa tccggAACCA gatcataagg	360
gagctgcagg ttctgcata gtgc当地ct ccgtacatcg tgggcttcta tggcgcgtt	420
tacagcgatg gc当地atcg tatctgcata gaggacatgg atggaggttc tctggatcaa	480
gtcctgaaga aagctggaag aattcctgaa caaatTTAG gaaaagttttag cattgctgt	540
ataaaaggcc tgacatatct gagggagaag cacaagatca tgc当地agaga tgtcaagccc	600
tccaaacatcc tagtcaactc cc当地gggag atcaagctct gtgactttgg gtc当地cg	660
cagctcatcg acgaaatggc caacgacttc gtgggcacaa gtc当地tacat gtc当地cagaa	720
agactccagg ggactcatta ctctgtgcag tc当地acatct ggagcatggg actgtctctg	780
gtagagatgg cggttgggag gtatccatc cctcctccag atgccaagga gctggagctg	840
atgtttgggt gccaggtgga aggagatgcg gctgagaccc cacccaggcc aaggacccccc	900
gggaggccccc ttagctcata cggaatggac agccgacctc ccatggcaat tttgagtt	960
ttggattaca tagtcaacga gc当地ctcca aaactgccc gtggagttt cagtc当地gaa	1020
tttcaagatt ttgtgaataa atgcttaata aaaaaccccg cagagagagc agatttgaag	1080
caactcatgg ttcatgctt tatcaagaga tctgatgctg aggaagtgga tttgcagg	1140
tggctctgct cc当地atcg ccttaaccag cccagcacac caacccatgc tgctggcgtc	1200
taa	1203

FIGURA 1D

Secuencia de proteína que codifica para los residuos 1-400 de MEK2 humana con mutaciones S222E y S226D y una etiqueta de 6 histidinas N-terminal [SEQ ID NO: 3]

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1           5          10          15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Glu Pro Met Leu Ala Arg
20          25          30

Arg Lys Pro Val Leu Pro Ala Leu Thr Ile Asn Pro Thr Ile Ala Glu
35          40          45

Gly Pro Ser Pro Thr Ser Glu Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Val Asp
50          55          60

Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln Gln Lys Lys
65          70          75          80

Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Ala Lys Val Gly Glu Leu Lys
85          90          95

Asp Asp Asp Phe Glu Arg Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly
100         105         110

Val Val Thr Lys Val Gln His Arg Pro Ser Gly Leu Ile Met Ala Arg
115         120         125

Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile
130         135         140

Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly
145         -          150         155         160

Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu
165         170         175

His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Glu Ala Lys Arg
180         185         190

```

FIGURA 1E

Ile Pro Glu Glu Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Arg Gly
 195 200 205

Leu Ala Tyr Leu Arg Glu Lys His Gln Ile Met His Arg Asp Val Lys
 210 215 220

Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp
 225 230 235 240

Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Glu Met Ala Asn Asp Phe Val
 245 250 255

Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ala Pro Glu Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr
 260 265 270

Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu Val Glu Leu
 275 280 285

Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu
 290 295 300

Ala Ile Phe Gly Arg Pro Val Val Asp Gly Glu Glu Gly Glu Pro His
 305 310 315 320

Ser Ile Ser Pro Arg Pro Arg Pro Pro Gly Arg Pro Val Ser Gly His
 325 330 335

Gly Met Asp Ser Arg Pro Ala Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr
 340 345 350

Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Asn Gly Val Phe Thr Pro
 355 360 365

Asp Phe Gln Glu Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu
 370 375 380

Arg Ala Asp Leu Lys Met Leu Thr Asn His Thr Phe Ile Lys Arg Ser
 385 390 395 400

FIGURA 1F

Glu Val Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Lys Thr Leu Arg
405 410 415

Leu Asn Gln Pro Gly Thr Pro Thr Arg Thr Ala Val
420 425

Secuencia de ADN que codifica para SEQ ID NO: 3 [SEQ ID NO: 4]

atgtcgta	accatcacca	tcaccatcac	gattacgata	tcccaacgac	cggaaaacctg	60
tattttcagg	gcgccatgga	accatgctg	gcccgagga	agccgggtct	gccggcgctc	120
accatcaacc	ctaccatcgc	cgagggccca	tcccctacca	gcgagggcgc	ctccgaggca	180
aacctgggtgg	acctgcagaa	gaagctggag	gagctggAAC	ttgacgagca	gcagaagaAG	240
cggttggaaag	cctttctcac	ccagaaagcc	aaggctggcg	aactcaaaga	cgatgacttc	300
gaaaggatct	cagagctggg	cgccggcaac	ggcggggtgg	tcacccaaagt	ccagcacaga	360
ccctcgggccc	tcatcatggc	caggaagctg	atccaccttg	agatcaagcc	ggccatccgg	420
aaccagatca	tccgcgagct	gcaggtcctg	cacgaatgca	actcgccgta	catcggtggc	480
ttctacgggg	ccttctacag	tgacggggag	atcagcattt	gcatggaaca	catggacggc	540
ggctccctgg	accaggtct	gaaagaggcc	aagaggattc	ccgaggagat	cctggggaaa	600
gtcagcatacg	cgttctccg	gggcttggcg	tacctccgag	agaagcacca	gatcatgcac	660
cgagatgtga	agccctccaa	catcctcgta	aactctagag	gggagatcaa	gctgtgtgac	720
ttcggggtga	gcggccagct	catagacgaa	atggccaacg	acttcgtggg	cacgcgtcc	780
tacatggctc	cggagcgggtt	gcagggcaca	cattactcg	tgcagtcgga	catctggagc	840
atgggcctgt	ccctgggtgg	gctggccgtc	ggaaggtacc	ccatcccccc	gccccgacgccc	900
aaagagctgg	aggccatctt	tggccggccc	gtggtcgacg	gggaagaagg	agagcctcac	960
agcatctcgc	ctcgcccgag	gccccccggg	cgccccgtca	gcggtcacgg	gatggatagc	1020
cgccctgcca	tqqccatctt	tgaactcctg	gactatattg	tgaacgagcc	accccttaag	1080

FIGURA 1G

ctgccccaacg gtgtgttcac ccccgacttc caggagtttgc aataaaatgc cctcatcaag 1140
aaccccagcgg agcgggcccga cctgaagatgc ttcacaaaacc acacccatcat caagcggtcc 1200
gaggtggaag aagtggattt tgccggctgg ttgtgtaaaa ccctgcggct gaaccagcccc 1260
ggcacacccca cccgcaccgc catqtaa 1287

Secuencia de proteína que codifica para los residuos 1-379 de ERK1 humana con una etiqueta de GST N-terminal [SEQ ID N: 5]

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

FIGURA 1H

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 195 200 205

Thr Phe Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu
 210 215 220

Phe Gln Gly Pro Leu Gly Ser Pro Asn Ser Gly Met Ala Ala Ala Ala
 225 230 235 240

Ala Gln Gly Gly Gly Gly Glu Pro Arg Arg Thr Glu Gly Val Gly
 245 250 255

Pro Gly Val Pro Gly Glu Val Glu Met Val Lys Gly Gln Pro Phe Asp
 260 265 270

Val Gly Pro Arg Tyr Thr Gln Leu Gln Tyr Ile Gly Glu Gly Ala Tyr
 275 280 285

Gly Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg Lys Thr Arg Val Ala
 290 295 300

Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr Tyr Cys Gln Arg Thr
 305 310 315 320

Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg His Glu Asn Val Ile
 325 330 335

Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Arg Asp
 340 345 350

Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp Leu Tyr Lys Leu Leu
 355 360 365

FIGURA 1I

Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln
 370 375 380

Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Asn Val Leu His Arg
 385 390 395 400

Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ile Asn Thr Thr Cys Asp Leu Lys
 405 410 415

Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp Pro Glu His Asp His
 420 425 430

Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro
 435 440 445

Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys Ser Ile Asp Ile Trp
 450 455 460

Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser Asn Arg Pro Ile Phe
 465 470 475 480

Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His Ile Leu Gly Ile Leu
 485 490 495

Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile Ile Asn Met Lys Ala
 500 505 510

Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr Lys Val Ala Trp Ala
 515 520 525

Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu Asp Leu Leu Asp Arg
 530 535 540

Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Glu Ala Leu
 545 550 555 560

Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro Thr Asp Glu Pro Val
 565 570 575

FIGURA 1J

Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu Asp Asp Leu Pro Lys
580 585 590

Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr Ala Arg Phe Gln Pro
595 600 605

Gly Val Leu Glu Ala Pro
610

Secuencia de ADN que codifica para SEQ ID NO: 5 [SEQ ID NO: 6]

atgtcccccta tactaggta ttggaaaatt aaggcccttg tgcaacccac tcgacttctt	60
ttggaatatac ttgaagaaaa atatgaagag catttgtatg agcgcatga aggtataaa	120
tggcgaaaca aaaagttga attgggttg gagttccca atcttcctta ttatattgtat	180
ggtgatgtta aattaacaca gtctatggcc atcatacgtt atatagctga caagcacaac	240
atgttgggtg gttgtccaaa agagcgtgca gagatttcaa tgcttgaagg agcggttttg	300
gatatttagat acggtgtttc gagaattgca tatagtaaag actttgaaac tctcaaagt	360
gattttctta gcaagctacc tgaaatgctg aaaatgttcg aagatcgaaa atgtcataaa	420
acatatttaa atggtgatca tgtaacccat cctgacttca tggtgtatga cgctcttgat	480
gttgttttat acatggaccc aatgtgcctg gatgcgttcc caaaattagt ttgttttaaa	540
aaacgtattt aagctatccc acaaattgtat aagtacttga aatccagcaa gtatatacg	600
tggccttgc agggctggca agccacgttt ggtggtggcg accatcctcc aaaatcgat	660
ctggaaagttc tggtccaggg gcccctggga tccccgaatt ccgggatggc ggcggcggcg	720
gctcaggggg gcggggggcgg ggagccccgt agaaccgagg ggttcggccc ggggtcccc	780
ggggaggtgg agatggtgaa gggcagccg ttgcacgtgg gcccgcgcta cacgcagtt	840
cagtacatcg gcgagggcgc gtacggcatg gtcagctcg gctatgacca cgtgcgcaag	900
actcgcgtgg ccatcaagaa gatcagcccc ttgcacatc agacctactg ccagcgcacg	960
ctccgggaga tccagatcct gtcgcgttc cgccatgaga atgtcatcg catccgagac	1020
atctqcqqq cqtcacccct qqaqcqcatq aqaaqtqct acattgtqca qqacctqatq	1080

FIGURA 1K

gagactgacc tgtacaagtt gctgaaaagc cagcagctga gcaatgacca tatctgctac	1140
ttcctctacc agatcctgcg gggcctaag tacatccact ccgccaacgt gctccaccga	1200
gatctaaagc cctccaacct gctcatcaac accacctgcg accttaagat ttgtgatttc	1260
ggcctggccc ggattgccga tcctgagcat gaccacaccc gcttcctgac ggagtatgtg	1320
gctacgcgct ggtaccgggc cccagagatc atgctgaact ccaagggcta taccaagtcc	1380
atcgacatct ggtctgtggg ctgcattctg gctgagatgc tctctaaccg gccccatctc	1440
cctggcaagc actacctgga tcagctcaac cacattctgg gcattcctggg ctccccatcc	1500
caggaggacc tgaattgtat catcaacatg aaggccccgaa actacctaca gtctctgccc	1560
tccaagacca aggtggcttg ggccaagctt ttcccccaagt cagactccaa agcccttgcac	1620
ctgctggacc ggatgttaac cttaacccc aataaacggg tcacagtggg ggaagcgctg	1680
gctcacccct acctggagca gtactatgac ccgacggatg agccagtggc cgaggagccc	1740
ttcaccttcg ccatggagct ggatgaccta cctaaggagc ggctgaagga gctcatcttc	1800
caggagacag cacgcttcca gcccgaggatg ctggaggccc cctag	1845