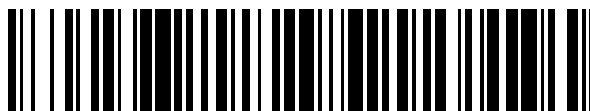


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 866**

51 Int. Cl.:

C07D 213/79 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2005 E 05795030 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 1802579**

54 Título: **Derivados de 3-arilamino piridina**

30 Prioridad:

20.10.2004 EP 04024967

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

27.02.2014

73 Titular/es:

**MERCK SERONO SA (100.0%)
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:

**ABEL, ULRICH;
DEPPE, HOLGER;
FEURER, ACHIM;
GRÄDLER, ULRICH;
OTTE, KERSTIN;
SEKUL, RENATE;
THIEMANN, MEINOLF;
GOUTOPOULOS, ANDREAS;
SCHWARZ, MATTHIAS y
JIANG, XULIANG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 444 866 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-arilamino piridina

Campo de la invención

5 La invención hace referencia a una serie de los derivados de 3-arilamino piridina sustituidas que son útiles para el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer y la inflamación en mamíferos. También se revela el uso de tales compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas en los mamíferos, especialmente en los seres humanos, y las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Resumen de la técnica relacionada

10 La vía de Ras/Raf/MEK/ERK es una vía de transducción de señales central, que transmite señales desde múltiples receptores de la superficie de la célula para los factores de transcripción en el núcleo que regula la expresión del gen. Nos referimos frecuentemente a esta vía como a la vía de quinasa MPA, ya que MAPK representa la quinasa de la proteína activada de mitógeno indicando que esta vía puede estar estimulado por los mitógenos, las citocinas y los factores de crecimiento (Steelman y colaboradores, *Leukemia* 2004, 18, 189-218). Dependiendo del estímulo y del tipo de célula, esta vía puede transmitir señales, que resultan en la prevención o inducción de la apoptosis o la progresión del ciclo de la célula. La vía de Ras/Raf/MEK/ERK ha mostrado que juega un rol importante en la proliferación de la célula y la prevención de la apoptosis. La activación aberrante de esta vía se observa comúnmente en las células transformadas malignamente. La ejemplificación de los proto-oncógenos ras y las mutaciones de activación que llevan a la expresión de las proteínas Ras constitutivamente activas se observaron en aproximadamente el 30% de todos los tipos de cáncer humanos (Stirewalt y colaboradores, *Blood* 2001, 97, 3589-95). Las formas oncogénicas mutadas de Ras se encuentran en el 50% de casos de cáncer de colon y en >90% de cáncer de páncreas, además de muchos otros tipos de cáncer (Kohl y colaboradores, *Science* 1993, 260, 1834-1837). Los efectos de Ras en la proliferación y tumorigénesis han sido documentados en las líneas de células inmortales (McCubrey y colaboradores, *Int J Oncol* 1995, 7, 295-310). Las mutaciones bRaf se han identificado en más del 60% de melanoma maligno (Davies, H y colaboradores, *Nature* 2002, 417, 949-954). Dado el alto nivel de las mutaciones que se han detectado en Ras, esta vía siempre se ha considerado una diana clave para la intervención terapéutica (Chang y colaboradores, *Leukemia* 2003, 17, 1263-93).

15 La vía de señalización Ras/Raf/MEK/ERK puede ejercer efectos proliferativos o antiproliferativos por medio de las dianas del factor de transcripción aguas abajo, incluyendo NF- κ B, CREB, Ets-1, AP-1 y c-Myc. Las ERK pueden fosforilar directamente Ets-1, AP-1 y c-Myc, lo que conduce a su activación. De forma alternativa, las ERK pueden fosforilar y activar una quinasa RSK diana aguas abajo, que entonces fosforila y activa los factores de transcripción, tales como CREB. Estos factores de transcripción inducen la expresión de los genes importantes para la progresión del ciclo celular, por ejemplo, Cdks, ciclinas, factores de crecimiento, y la prevención de la apoptosis, por ejemplo, Bcl-2 antiapoptótico y las citocinas. Sobre todo, el tratamiento de las células con factores del crecimiento lleva a la activación de ERKs que dan como resultado la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis y colaboradores, *Adv. Cancer Res*, 1998, 74, 49-139).

20 Las proteínas MEK son las principales dianas aguas abajo de Raf. La familia MEK de los genes consiste en cinco genes: MEK1, MEK2, MEK3, MEK4 y MEK5. Esta familia de quinasas de especificidad dual tiene actividad de quinasa de serina/treonina y tiroxina. La estructura de MEK consiste en un dominio regulatorio negativo amino-terminal y un carboxilo terminal del dominio de unión a la quinasa MAP que es necesaria para la unión y la activación de ERKs. La delección del dominio MEK1 regulador da como resultado la activación constitutiva de MEK1 y ERK (Steelman y colaboradores, *Leukemia* 2004, 18, 189-218).

25 MEK1 es una proteína del aminoácido 393 con un peso molecular de 44 kDa (Crews y colaboradores, *Science* 1992, 258, 478-80). MEK1 se expresa modestamente en el desarrollo embrionario y se eleva en el tejido adulto con los niveles más altos detectados en el tejido del cerebro. MEK1 requiere la fosforilación de S218 y S222 para la activación, y la sustitución de estos residuos con el ácido glutámico (E) o D condujo a un incremento en la actividad y la formación de foci en las células NIH3T3 (Huang y colaboradores, *Mol Biol Cell*, 1995, 6, 237-45). La actividad constitutiva de MEK1 en el cultivo de la célula primaria promueve la senescencia e induce p53 y p16^{INK4a}, y lo opuesto se observó en las células inmortalizadas o las células que carecen de p53 o p16^{INK4a} (Lin y colaboradores, genes *Dev*, 1998, 12, 3008-3019). La actividad constitutiva de MEK1 inhibe la transcripción de NF- κ B regulando de forma negativa la actividad de p38^{MAPK} (Carter y colaboradores, *J Biol Chem* 2000, 275, 27858-64). Los sustratos fisiológicos principales de MEK son los miembros de ERK (la quinasa regulada por señal extracelular) o la familia de los genes MAPK (la quinasa de la proteína activada por mitógeno). La expresión aberrante de MEK1 se ha detectado en muchos tipos diferentes de cáncer y las formas mutadas de MEK1 se transformarán en fibroblastos, hematopoyéticos y otros tipos de células.

La activación constitutiva de MEK1 da como resultado la transformación celular. Por lo tanto, representan una diana probable para la intervención farmacológica en las enfermedades proliferativas e inflamatorias (Lee y colaboradores, Nature 1994, 372, 739-746; Dudley y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995, 92, 7686-7689).

5 Se han desarrollado inhibidores útiles de MEK que muestran un beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, se ha mostrado que los inhibidores de MEK de moléculas pequeñas inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratón desnudo (Yeh, T. et al, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, Abs 3889 y Lee, P. y colaboradores, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, Abs 3890). Los inhibidores de MEK también se introdujeron en ensayos clínicos, es decir ARRY142886 (Wallace, E. et al, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, Abs 3891),
 10 PD-0325901 (Swanton C, Johnston S IDDB MEETING REPORT 2003, February 13-1) y PD-184352 (Waterhouse y colaboradores, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2003, 22, Abs 816).

Compuestos adecuados como inhibidores de MEK se revelan también en US 5.525.625; WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 03/077855; WO03/077914; WO2004/005284; WO2004/056789.

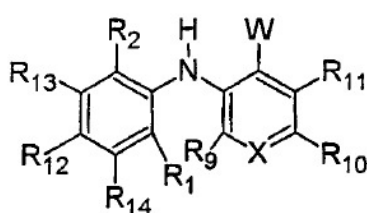
15 Sin embargo, el PD-184352 carecía de eficacia en los ensayos clínicos en fase II. Los tumores se mostraron mucho menos sensibles, ya que no se observaron ningunas respuestas parciales y solamente unos pocos pacientes con enfermedad estable. Como resultado, los ensayos clínicos de esta molécula se suspendieron (McInnes C IDDB MEETING REPORT 2003). El PD-184352 estaba limitado por una solubilidad pobre, un aclaramiento metabólico alto y baja biodisponibilidad. Esto ejemplifica la necesidad de inhibidores de MEK novedosos con propiedades farmacológicas superiores.
 20

Descripción de la invención

En vista de lo precedente, es objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de MEK novedosos útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de MEK, además de enfermedades moduladas por la cascada MEK, tales como el cáncer y la inflamación, en mamíferos, con
 25 propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades como además para su solubilidad, aclaramiento metabólico y características de la biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona derivados de 3-amilamino piridina novedosos sustituidos y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de MEK y que son útiles en el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

30 Estos compuestos se definen por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal, un solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en donde:

35 R₁, R₂, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, azido, -OR₃, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄S(O)_jR₆, -S(O)_jNR₃R₄, -S(O)_jNR₄C(O)R₃, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -NR₃R₄ y C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, -S(O)_j(C₁-C₆ alquilo), donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y arilo, están no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

40 R₃ se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo está sustituido o no sustituido con de 1

a 5 constituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo;

5 R₄ se selecciona de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo donde alquilo está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

R₅ se selecciona de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo donde el alquilo está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

R₆ se selecciona de trifluorometilo; y C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo;

10 W se selecciona del heteroarilo que contiene 1-4 heteroátomos o heterociclilo que contiene 1-4 heteroátomos cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes ZR₁₅; o W es -C(O)OR₁₅, -C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, -C(O)NR₄NR₄R₁₅, -NR'S(O)_jR', -NRC(O)NR'R", NR'S(O)_jNR'R", o -C(O)NR₄NR₄C(O)R₁₅;

Z es un enlace, NR₁₆, O, NR₁₆SO₂ o S.

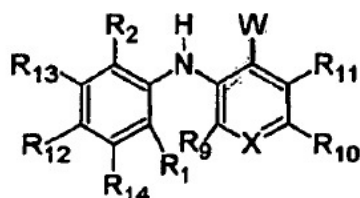
15 R₁₅ se selecciona independientemente de hidrógeno, trifluorometilo, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alqueno, C₂-C₁₀ alquino, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y el heterociclilo está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro o trihalometilo.

20 X es N o N → O;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5 ; y

j es 1 o 2.

Se prefieren los compuestos de la Fórmula (II),



Fórmula (II)

25 una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,

donde:

30 R₁, R₂, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, azido, -OR₃, -NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄S(O)_jR₆, -S(O)_jNR₃R₄, -S(O)_jNR₄C(O)R₃, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -NR₃R₄ y C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alqueno, C₂-C₁₀ alquino, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, -S(O)_j(C₁-C₆ alquilo), donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y arilo, está sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alqueno, C₂-C₁₀ alquino, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, donde cada alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo;

35 R₄ se selecciona del hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, donde el alquilo está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

R₅ se selecciona de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, donde alquilo está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

R₆ se selecciona de trifluorometilo; y C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo,

5 R', R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alquenilo, arilo y arilalquilo;

W se selecciona del heteroarilo que contiene 1-4 heteroátomos o heterociclilo que contiene 1-4 heteroátoms cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes ZR₁₅; o W es -C(O)OR₁₅, C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, C(O)NR₄S(O)_jR₆, -C(O)NR₄NR₄R₁₅, -NR'S(O)_jR', -NRC(O)NR'R'', NR'S(O)_jNR'R'', o -C(O)NR₄NR₄C(O)R₁₅;

10 Z es un enlace, NR₁₆, O, NR₁₆SO₂ o S.

R₁₅ se selecciona independientemente de hidrógeno, trifluorometilo, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

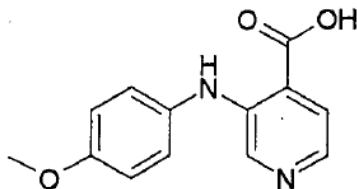
15

X es N o N → O;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

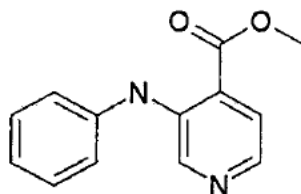
j es 1 o 2

20 En un modo de realización los compuestos tal como se definen en la Fórmula (II) no incluyen los siguientes compuestos:



ácido 3-(4-Metoxi-fenilamino)-isonicotínico,

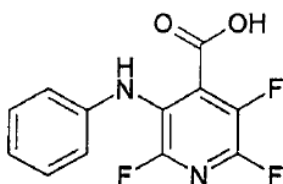
que ha sido descrito como un intermediario en la síntesis de los derivados de benzonaftiridina como agentes anti-malaria,



25

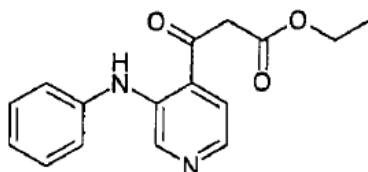
metil éster del ácido 3-fenilamino-isonicotínico,

que ha sido descrito como un agente anti-alérgico (Sherlock y colaboradores, J. Med. Chem 1988, 31, 2108-21);



ácido 2,3,6-trifluoro-5-fenilamino-isonicotínico,

cuya síntesis ha sido descrito (Orlova y colaboradores, Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskikh Nauk 1994, 6, 93-7; y



5

etil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-fenilamino-piridin-4-il)-propiónico,

que ha sido descrito como un intermediario en la síntesis de derivados de fenil dihidronaftidrina para el tratamiento de la diabetes y de los trastornos relacionados con la diabetes.

En realizaciones preferidas, las variantes tienen los siguientes significados:

10 R_1 es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno, halo, C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_4 cicloalquilo, C_2 - C_4 alquenoilo, C_2 - C_4 alquinilo, ciano, nitro, OR_3 o NR_3R_4 ; más preferiblemente hidrógeno, halo o C_1 - C_4 alquilo, aún más preferiblemente hidrógeno o halo, más preferiblemente hidrógeno o F. En una realización, R_1 es hidrógeno.

15 R_2 es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno, halo, C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_4 cicloalquilo, C_2 - C_4 alquenoilo, C_2 - C_4 alquinilo, ciano, nitro, OR_3 o NR_3R_4 ; más preferiblemente hidrógeno, halo o C_1 - C_2 alquilo, aún más preferiblemente halo o metilo, más preferiblemente Cl, F o metilo. En un modo de realización, R_2 es metilo. En otro modo de realización, metilo además está preferiblemente sustituido por 1, 2 o 3 flúor, preferiblemente 3 flúor. Más preferiblemente, R_2 es F.

20 R_9 es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno, halo, C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_4 cicloalquilo, C_2 - C_4 alquenoilo, C_2 - C_4 alquinilo, ciano, nitro, OR_3 o NR_3R_4 ; más preferiblemente hidrógeno, halo o C_1 - C_4 alquilo, aún más preferiblemente hidrógeno, metilo o halo, más preferiblemente hidrógeno, metilo, Cl o F. En un modo de realización, R_9 es hidrógeno.

25 R_{10} es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno, halo, C_1 - C_{10} alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_2 - C_{10} alquenoilo, C_2 - C_{10} alquinilo, ciano, nitro, azido; $NR_4SO_2R_6$; $SO_2NR_3R_4$; SO_2R_6 ; $C(O)NR_3R_4$; $C(O)OR_3$; $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, OR_3 o NR_3R_4 , más preferiblemente hidrógeno, halo, nitro, C_1 - C_4 alquilo, O - C_1 - C_4 alquilo, $SO_2NR_3R_4$ o $C(O)NR_3R_4$, aún más preferiblemente hidrógeno F, Cl, Br, nitro, metilo, O -metilo, $SO_2NR_3R_4$ o $C(O)NR_3R_4$, más preferiblemente hidrógeno, F, Cl, Br, metilo o O -metilo. En un modo de realización R_1 es hidrógeno. En otro modo de realización, R_{10} es metilo. En aún otro modo de realización, metilo está además preferiblemente sustituido por 1, 2 o 3 flúor, preferiblemente 3 flúor. En modos de realización preferidas de R_{10} , R_3 y R_4 son independientemente C_1 - C_6 alquilo, más preferiblemente C_1 - C_4 alquilo, opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino, dialquil amino, amino, O -alquilo, hidroxilo, o R_3 y R_4 forman juntos un anillo cíclico con 1 o 2 átomos de N y opcionalmente un átomo de O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino, amino, hidroxilo u O -alquilo.

30 R_{11} es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno, halo, C_1 - C_4 alquilo, C_3 - C_4 cicloalquilo, C_2 - C_4 alquenoilo, C_2 - C_4 alquinilo, ciano, nitro, OR_3 o NR_3R_4 ; más preferiblemente hidrógeno, halo o C_1 - C_4 alquilo o O - C_1 - C_4 alquilo, aún más preferiblemente hidrógeno, metilo, O -metilo o halo, más preferiblemente hidrógeno, metilo, Cl, Br o F. En un modo de realización, R_{11} es hidrógeno. En otro modo de realización, R_{11} es metilo. En aún otro modo de realización, metilo está además preferiblemente sustituido por 1, 2 o 3 flúor, preferiblemente 3 flúor.

R_{12} es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno, halo, C_1 - C_{10} alquilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_2 - C_{10} alquenoilo, C_2 - C_{10} alquinilo, ciano, nitro, azido; $NR_4SO_2R_6$; $SO_2NR_3R_4$; SO_2R_6 ; $C(O)NR_3R_4$; $C(O)OR_3$; OR_3 , NR_3R_4 o -

5 S(C₁-C₂ alquilo) sustituido con 1 a 5 F, más preferiblemente hidrógeno, halo, nitro, C₁-C₄ alquilo, O-C₁-C₄ alquilo, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, SO₂NR₃R₄ o C(O)NR₃R₄, aún más preferiblemente hidrógeno, F, Cl, Br, nitro, metilo, O-metilo, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, SO₂NR₃R₄ o C(O)NR₃R₄, más preferiblemente hidrógeno, I, Cl, Br, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, metilo u O-metilo. En un modo de realización R₁₂ es hidrógeno. En otro modo de realización, R₁₂ es metilo, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F u O-metilo, en donde metilo u O-metilo está preferiblemente no sustituido o adicionalmente sustituido por 1, 2 o 3 flúor, preferiblemente 2 o 3 flúor. En realizaciones preferentes de R₁₂, R₃ y R₄ son independientemente C₁-C₆ alquilo, más preferiblemente C₁-C₄ alquilo, opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino, dialquil amino, amino, O-alquilo, hidroxi, o R₃ y R₄ forman juntos un anillo cíclico con 1 o 2 átomos de N y opcionalmente un átomo de O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino, amino, hidroxi u O-alquilo. Más preferiblemente, R₁₂ es Br o I.

10 R₁₃ es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno, halo, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ cicloalquilo, C₂-C₄ alqueno u C₂-C₄ alquino, más preferiblemente hidrógeno, F, Cl o metilo, más preferiblemente hidrógeno o F. En un modo de realización, R₁₃ es hidrógeno.

15 R₁₄ es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno, halo, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ cicloalquilo, C₂-C₄ alqueno u C₂-C₄ alquino, más preferiblemente hidrógeno, F, Cl o metilo, más preferiblemente hidrógeno o F. En un modo de realización, R₁₄ es hidrógeno.

20 Tal como se ha establecido anteriormente, cada una de las variantes de R₁, R₂ y R₉ a R₁₄ pueden estar sustituidas. En este caso, pueden estar sustituidas con 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de oxo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, azido, NR₄SO₂R₆, SO₂NR₃R₄, C(O)R₃, C(O)OR₃, OC(O)R₃, NR₄C(O)OR₆, NR₄C(O)R₃, C(O)NR₃R₄, NR₃R₄, NR₅C(O)NR₃R₄, NR₅C(NCN)NR₃R₄, OR₃, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico, y heterociclicilalquilo, preferiblemente oxo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, azido, NR₄SO₂R₆, SO₂NR₃R₄, C(O)R₃, C(O)OR₃, OC(O)R₃, OR₃, más preferiblemente oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o azido, más preferiblemente, halógeno, ciano, nitro, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, OH, O-metilo, NH₂ o N(metil)₂.

25 R₃ es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente hidrógeno, trifluorometilo, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alqueno u C₂-C₄ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilalquilo, más preferiblemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

30 R₄ es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

En un modo de realización preferida, R₃ y R₄ pueden ser tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros, preferiblemente de 5 o 6 miembros, heteroarilo o heterocíclico.

R₅ es como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo.

35 En un modo de realización, R₄ y R₅ pueden ser tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros, preferiblemente de 5 o 6 miembros, carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico.

R₆ es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente trifluorometilo, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alqueno u C₂-C₄ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilalquilo, más preferiblemente C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente metilo o etilo.

40 Tal como se ha establecido anteriormente, cada una de las variantes de R₃, R₄, R₅, R₆ o los anillos formados por R₃ y R₄, y R₄ y R₅ pueden estar sustituidos. En este caso pueden estar sustituidos con 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de oxo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, azido, NR'SO₂R''', SO₂NR'', C(O)R', C(O)OR', OC(O)R', NR'C(O)OR''', NR'C(O)R'', C(O)NR'R'', SR''', S(O)R''', SO₂R', NR'R'', NR'C(O)NR''R''', NR'C(NCN)NR''R''', OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclico, y heterociclicilalquilo, preferiblemente oxo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, azido, NR'SO₂R''', SO₂NR'', C(O)R', C(O)OR', OC(O)R', NR'C(O)OR''', NR'C(O)R'', C(O)NR'R'', SR''', S(O)R''', SO₂R', NR'R'', NR'C(O)NR''R''', NR'C(NCN)NR''R''', o OR', más preferiblemente oxo, halógeno, ciano, nitro, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, azido, SR''', S(O)R''', SO₂R', NR'R'' o OR', más preferiblemente, en un modo de realización, R₃ es preferiblemente oxo, halógeno, nitro, trifluorometilo, OH, O-metilo, NH₂ o N(metil)₂.

50 R' se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alqueno, arilo y arilalquilo, preferiblemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

R'' se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alqueno, arilo y arilalquilo, preferiblemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

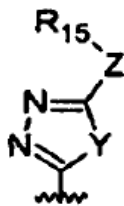
R''' se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alqueno, arilo y arilalquilo, preferiblemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente hidrógeno o metilo.

- 5 R'''' se selecciona de C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alqueno, arilo y arilalquilo, preferiblemente C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente metilo.

De manera alternativa, dos R', R'', R''' o R'''' cualquiera pueden ser tomados junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, ciano; nitro, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo, preferiblemente halógeno, ciano; nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y azido.

W es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente heteroarilo que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, o heterociclilo que contiene 1, 2, or 3 heteroátomos, más preferiblemente heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, más preferiblemente 1, sustituyentes ZR₁₅, o W es -C(O)OR₁₅, -C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, -C(O)(C₃-C₁₀ cicloalquilo), -C(O)(C₂-C₁₀ alquilo), -S(O)_jNR₄C(O)R₁₅, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jNR₄R₁₅ o S(O)_jNR₄OR₁₅, más preferiblemente W es heteroarilo que contiene 1, 2, o 3, específicamente 2 o 3 átomos de N, C(O)NR₄OR₁₅ o S(O)₂NR₄OR₁₅.

Cuando W es heteroarilo, es preferiblemente



20 donde Z y R₁₅ son como se ha definido anteriormente, preferiblemente Z es un enlace, NR₁₆, NR₁₆SO₂ u O, más preferiblemente NR₁₆, donde R₁₆ es tal como se define anteriormente, preferiblemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente hidrógeno. R₁₅ se selecciona preferiblemente de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alqueno, C₄-C₈ cicloalquilalquilo, cada uno puede contener 1 átomo de N, opcionalmente un átomo de O, donde el alquilo, alqueno o cicloalquilalquilo pueden estar además sustituidos por 1 o 2 de OH, O-C₁-C₄ alquilo o NR'R'', donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, donde R' y R'' forman un anillo de 3 a 7 miembros con 1 o 2 átomos de N y opcionalmente un átomo de O. Alternativamente, R₁₆ y R₁₅ pueden formar juntos un anillo cíclico de 4 a 10 miembros con 1 o 2 átomos de N y opcionalmente un átomo de O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino, amino, hidroxilo u O-alquilo, más preferiblemente R₁₅ es C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ alqueno opcionalmente sustituido con 1 sustituyente OH, O-Me, NH₂, N(metil)₂ o N(etil)₂.

30 Y es O o NR', preferiblemente O.

Alternativamente, W es preferiblemente -C(O)OR₁₅, -C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, S(O)_jNR₄R₁₅ o S(O)_jNR₄OR₁₅, más preferiblemente -C(O)NR₄OR₁₅ o S(O)₂NR₄OR₁₅. En estos casos R₁₅ es preferiblemente tal como se define más adelante.

Z es tal como se define anteriormente, preferiblemente un enlace, NR₁₆, NR₁₆SO₂ u O, más preferiblemente NR₁₆.

35 R₁₅ es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alqueno, C₄-C₆ cicloalquilalquilo, más preferiblemente C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ alqueno, aún más preferiblemente C₁-C₄ alquilo. El alquilo o el alqueno pueden estar además sustituidos con 1 a 5, preferiblemente 1, 2 o 3, más preferiblemente 1 o 2, sustituyentes seleccionados de OR₃ o NR'R'', donde R₃ se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ alqueno, C₄-C₆ cicloalquilalquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, y donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, aún más preferiblemente ambos R' y R'' son metilo. Aún más preferiblemente, R₁₅ puede estar sustituido por 1 o 2 de OH, O-C₁-C₄ alquilo o NR'R''.

Más preferiblemente, R₁₅ es C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ alqueno opcionalmente sustituido con 1 sustituyente OH, O-Me, NH₂, N(metil)₂ o N(etil)₂.

X es tal como se define anteriormente. En un modo de realización X es N, en otro modo de realización X es N → O.

m es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente 0, 1, 2 o 3, más preferiblemente 0, 1 o 2, más preferiblemente 1.

j es tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente 2.

- 5 En lo anteriormente mencionado, cualquiera de las definiciones preferidas de cada una de las variantes pueden estar combinadas con la definición preferida de las otras variantes.

Las combinaciones según se establecen en las reivindicaciones son particularmente preferidas.

En lo anterior y lo que sigue a continuación, los términos empleados tienen independientemente el significado tal como se describe a continuación:

- 10 arilo es una fracción aromática mono- o policíclica con preferiblemente de 6 a 20 átomos de carbono que se selecciona preferiblemente de fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indenilo o fenantrenilo, más preferiblemente fenilo o naftilo.

- 15 El heteroarilo es una fracción aromática que tiene de 6 a 20 átomos de carbono con al menos un anillo que contiene un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, o el heteroarilo es un anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S y de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, el heteroarilo contiene de 1 a 4, más preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O y/o N y se selecciona preferiblemente de piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y fuopiridinil. Las fracciones espiro están también incluidas dentro del alcance de esta definición. El heteroarilo preferido incluye piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolil. Los grupos heteroarilo son opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo, y hidroxilo.
- 20
- 25

- 30 El heterociclilo es un anillo saturado o no saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S y de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, el heterociclilo contiene de 1 a 4, más preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O y/o N, y se selecciona preferiblemente de pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotiranilo, dihydrotiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morpholino, tiomorpholino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihydrotiranilo, dihydrotiranilo, dihydrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, azetidín-2-ona-1-ilo, pirrolidín-2-ona-1-ilo, piperid-2-ona-1-ilo, azepán-2-ona-1-ilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo [4.1.0]heptanilo, azabíciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil y quinolizínil. Las fracciones espiro están también incluidas dentro del alcance de esta definición.
- 35

El carbociclilo es un sistema de anillo monocíclico o policíclico de 3 a 20 átomos de carbono que puede estar saturado, no saturado o ser aromático.

- 40 El alquilo es una fracción saturada de hidrocarburo, principalmente la cadena recta o ramificada de alquilo que tiene de 1 a 10, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexil o heptilo.

El cicloalquilo es un anillo de alquilo que tiene de 3 a 10, preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono, seleccionados de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

- 45 El alqueno es una fracción no saturada de hidrocarburo con uno o más enlaces dobles, preferiblemente un enlace doble, principalmente la cadena recta o ramificada de alqueno que tiene de 1 a 10, preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 4 átomos, seleccionados de vinilo, alilo, metalilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, penten-2-ilo, penten-3-ilo, penten-4-ilo, 3-metil-but-3-enilo, 2-metil-but-3-enilo, 1-metil-but-3-enilo, hexenilo o heptenilo.

- 50 El alquino es una fracción no saturada de hidrocarburo con uno o más enlaces triples, preferiblemente un enlace triple, principalmente la cadena recta o ramificada de alquino que tiene de 1 a 10, preferiblemente 2 a 8 átomos de

carbono, más preferiblemente 2 a 4 átomos, seleccionados de etinilo, propinilo, butin-2-ilo, butin-3-ilo, pentin-2-ilo, pentin-3-ilo, pentin-4-ilo, 2-metil-but-3-inilo, 1-metil-but-3-inilo, hexinilo o heptinilo.

Halo o halógeno es un átomo de halógeno preferiblemente seleccionado de F, Cl, Br y I, preferiblemente F, Cl y Br.

5 En las definiciones el cicloalquilalquilo, arilalquilo, heretoarilalquilo y heterocicilalquilo se contempla que el cicloalquilo, arilo, heretoarilo y heterocicilo están unidos vía una fracción de alquileo. Esta fracción de alquileo puede ser un grupo de cadena recta o ramificada. Dicha fracción de alquileo tiene preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de la misma incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, iso-propileno, sec.-butileno, tert.-butileno, 1,1-dimetil propileno, 1,2-dimetil propileno, 2,2-dimetil propileno, 1,1-dimetil butileno, 1,2-dimetil butileno, 1,3-dimetil butileno, 2,2-dimetil butileno, 2,3-dimetil butileno, 3,3-dimetil butileno, 1-etil butileno, 2-etil butileno, 3-etil butileno, 1-n-propil propileno, 2-n-propil propileno, 1-iso-propil propileno, 2-iso-propil propileno, 1-metil pentileno, 2-metil pentileno, 3-metil pentileno y 4-metil pentileno. Más preferiblemente, dicha fracción de alquileo tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, n-propileno e iso-propileno. Más preferido es el metileno.

“Carboxi hace referencia al grupo $-C(O)OR$, donde R incluye hidrógeno o “C₁-C₆-alquilo”.

15 “Acilo” hace referencia al grupo $-C(O)R$ donde R incluye “C₁-C₆-alquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “C₃-C₈-heterocicloalquilo”, “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₃-C₈-alquilo heteroarilo”.

“Aciloxi” hace referencia al grupo $-OC(O)R$ donde R incluye “C₁-C₆-alquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquilo heteroarilo”.

“Aril acilo” hace referencia a grupos arilo que tienen un sustituyente de acilo, incluyendo 2-acetilfenil y similares.

20 “Heteroaril acilo” hace referencia a los grupos heteroarilo que tienen un sustituyente de acilo, incluyendo 2-acetilpiridilo.

25 “Alcoxi” hace referencia al grupo $-O-R$ donde R incluye “C₁-C₆-alquilo”, “C₂-C₆-alquenoilo”, “C₂-C₆-alquinilo”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “Heterocicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquil heteroarilo”, “C₂-C₆-alquenal arilo”, “C₂-C₆-alquenal heteroarilo”, “C₂-C₆-alquenal arilo”, “C₂-C₆-alquenal heteroarilo”, “C₁-C₆-alquil cicloalquilo”, “C₁-C₆-alquilo heterocicloalquilo”. Los grupos alcoxi preferidos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi y fenoxi.

“Alcoxycarbonilo” hace referencia al grupo $-C(O)OR$ donde R incluye “C₁-C₆-alquilo” o “arilo” o “heteroarilo” o “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquilo heteroarilo”.

30 “Alcoxycarbonilamino” hace referencia al grupo $-NR'C(O)OR$ donde R incluye “C₁-C₆-alquilo” o “arilo” o “heteroarilo” o “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquil heteroarilo” y R' incluye hidrógeno o “C₁-C₆-alquilo”.

“Aminocarbonilo” hace referencia al grupo $-C(O)NRR'$ donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o C₁-C₆-alquilo o arilo o heteroarilo o “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquilo heteroarilo”.

“Acilamino” hace referencia al grupo $-NR(CO)R'$ donde cada R, R' es independientemente hidrógeno o “C₁-C₆-alquilo” o “arilo” o “heteroarilo” o “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquilo heteroarilo”.

35 “Sulfoniloxi” hace referencia a un grupo $-OSO_2-R$ en donde R se selecciona de H, “C₁-C₆-alquilo”, “C₁-C₆-alquilo” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-OSO_2-CF_3$, “C₂-C₆-alquenoilo”, “C₂-C₆-alquinilo”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquil heteroarilo”, “C₂-C₆-alquenal arilo”, “C₂-C₆-alquenal heteroarilo”, “C₂-C₆-alquenal arilo”, “C₂-C₆-alquenal heteroarilo”, “C₂-C₆-alquenal arilo”, “C₂-C₆-alquenal heteroarilo”, “C₁-C₆-alquil cicloalquilo” “C₁-C₆-alquilo heterocicloalquilo”.

40 “Sulfonilo” hace referencia a un grupo $-SO_2-R$ en donde R se selecciona de H, “arilo”, “heteroarilo”, “C₁-C₆-alquilo”, “C₁-C₆-alquilo” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-SO_2-CF_3$, “C₂-C₆-alquenoilo”, “C₂-C₆-alquinilo”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquilo heteroarilo”, “C₂-C₆-alquenal arilo”, “C₂-C₆-alquenal heteroarilo”, “C₂-C₆-alquenal arilo”, “C₂-C₆-alquenal heteroarilo”, “C₁-C₆-alquil cicloalquilo”, “C₁-C₆-alquilo heterocicloalquilo”.

45 “Sulfinilo” hace referencia a un grupo $-S(O)-R$ en donde R se selecciona de H, “C₁-C₆-alquilo”, “C₁-C₆-alquilo” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo $-SO-CF_3$, “C₂-C₆-alquenoilo”, “C₂-C₆-alquinilo”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “Heterocicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “C₁-C₆-alquil arilo” o “C₁-C₆-alquil heteroarilo”, “C₂-C₆-

alquenil arilo", "C₂-C₆-alquenil heteroarilo", "C₂-C₆-alquinilo arilo", "C₂-C₆-alquinilheteroarilo", "C₁-C₆-alquil cicloalquilo", "C₁-C₆-alquil heterocicloalquilo".

5 "Sulfanilo" hace referencia a grupos -S-R donde R incluye H, "C₁-C₆-alquilo", "C₁-C₆-alquilo" opcionalmente sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo -S-CF₃, "C₂-C₆-alquenilo", "C₂-C₆-alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₁-C₆-alquil arilo" o "C₁-C₆-alquil heteroarilo", "C₂-C₆-alquenil arilo", "C₂-C₆-alquenil heteroarilo", "C₂-C₆-alquinil arilo", "C₂-C₆-alquinil heteroarilo", "C₁-C₆-alquil cicloalquilo", "C₁-C₆-alquilo heterocicloalquilo". Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo y etilSulfanilo.

10 "Sulfonilamino" hace referencia a un grupo -NRSO₂-R' donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "C₁-C₆-alquilo", "C₂-C₆-alquenilo", "C₂-C₆-alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₁-C₆-alquil arilo" o "C₁-C₆-alquil heteroarilo", "C₂-C₆-alquenil arilo", "C₂-C₆-alquenil heteroarilo", "C₂-C₆-alquinil arilo", "C₂-C₆-alquinilheteroarilo", "C₁-C₆-alquil cicloalquilo", "C₁-C₆-alquil heterocicloalquilo".

15 "Aminosulfonilo" hace referencia a un grupo -SO₂-NRR' donde cada uno R, R' incluye independientemente hidrógeno, "C₁-C₆-alquilo", "C₂-C₆-alquenilo", "C₂-C₆-alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₁-C₆-alquil arilo" o "C₁-C₆-alquil heteroarilo", "C₂-C₆-alquenil arilo", "C₂-C₆-alquenil heteroarilo", "C₂-C₆-alquinil arilo", "C₂-C₆-alquinilheteroarilo", "C₁-C₆-alquil cicloalquilo", "C₁-C₆-alquil heterocicloalquilo".

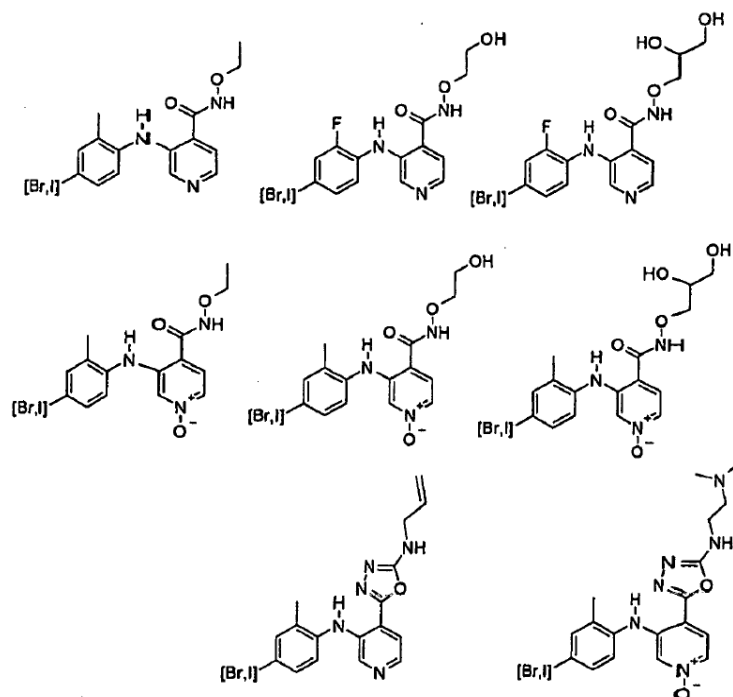
"Amino" hace referencia al grupo -NRR' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, "C₁-C₆-alquilo", "C₂-C₆-alquenilo", "C₂-C₆-alquinilo", "C₃-C₈-cicloalquilo",

20 "Heterocicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "C₁-C₆-alquil arilo" o "C₁-C₆-alquil heteroarilo", "C₂-C₆-alquenil arilo", "C₂-C₆-alquenil heteroarilo", "C₂-C₆-alquinil arilo", "C₂-C₆-alquinil heteroarilo", "C₁-C₆-alquil cicloalquilo", "C₁-C₆-alquil heterocicloalquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo de 3-8 miembros hetero-cicloalquilo.

25 "Sustituido o no sustituido": a menos que se limite de otro modo por la definición del sustituyente individual, los grupos establecidos anteriormente, como los grupos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alcoxi", "arilo" y "heteroarilo" pueden, de manera opcional, estar independientemente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupos primarios amino, "aminocarbonilo", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro o trihalometilo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) incluyen, en particular, aquellos del grupo que consiste en:

Realizaciones preferidas de los compuestos de acuerdo con la presente invención se muestran en el esquema 1.



En caso de tautomerismo, como, por ejemplo, tautomerismo queto-enol, de los compuestos de la presente invención, o puedan ocurrir sus profármacos, las formas individuales, como por ejemplo, las formas queto y enol, se reivindicán en forma separada y juntas como mezclas en cualquier relación. Algunas se aplican para los esteroisómeros, como por ejemplo, enantiómeros, cis/trans isómeros, confórmers y similares.

5 Si se desea, los isómeros pueden separarse mediante los métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para los enantiómeros utilizando, por ejemplo, fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, mediante acoplamiento con un compuesto enantioméricamente puro auxiliar, separación subsecuente del diastereómero resultante y corte del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente
10 invención puede obtenerse a partir de la síntesis estereo selectiva utilizando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En
15 caso de que los compuestos de la presente invención contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente o toxicológicamente aceptables, en particular, sus sales farmacéuticamente utilizables. De esta manera, los compuestos de la presente invención que contienen los grupos ácidos pueden estar presentes en estos grupos y pueden utilizarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metal alcali, sales de metal alcalino térreas o sales de amonio. Ejemplos más precisos de
20 tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o sales orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o amino ácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, pueden estar presentes y pueden utilizarse de acuerdo con la invención en la forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos para los ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de
25 hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanesulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftaleno disulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por la persona experta en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además las formas de las sales mencionadas, las sales más internas o betainas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse por los métodos acostumbrados que son conocidos por la persona experta en la técnica como, por ejemplo, poniendo en contacto éstas con un ácido orgánico o inorgánico o con una base en un disolvente o dispersante, o por cualquier intercambio de anión o intercambio de catión con otras
35 sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a la compatibilidad fisiológica baja, no son directamente adecuadas para su uso en farmacia, pero que pueden ser utilizados, por ejemplo, como intermediarios para las reacciones químicas o para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo junto con a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que componen el vehículo, además de cualquier producto que sea el resultado, directamente o indirectamente, de la combinación, complejación o agregado de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o
45 más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones, interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición realizada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede adicionalmente comprender uno o más compuestos diferentes como ingredientes activos como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, o un compuesto profármaco u otros inhibidores de MEK.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o la administración nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado va a depender de la naturaleza y la importancia de las condiciones a ser tratadas, y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden estar presentadas de
55 manera conveniente en una forma de dosis unitaria y ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

En un modo de realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento contra el cáncer, tal como de cerebro, pulmón, célula escamosa, vejiga, gástrico, pancreático, mamífero, cabeza, cuello, renal, riñón,

ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o cáncer de tiroides. En otro modo de realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno no cancerígeno hiperproliferativo tal como la hiperplasia de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH, por sus siglas en inglés)).

5 La invención también hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de MEK además de las enfermedades moduladas por la cascada MEK en mamíferos, o los trastornos mediados por la proliferación aberrante, tales como el cáncer.

10 La invención también hace referencia a un compuesto o composición farmacéutica para el tratamiento de la pancreatitis o enfermedad del riñón (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por diabetes) o dolor en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también hace referencia a un compuesto o composición farmacéutica para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también hace referencia a un compuesto o composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización, dicho compuesto o composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, aterosclerosis, enfermedades de la piel, tales como, psoriasis, eccema, y esclerodema, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y cáncer epidermoide.

30 La invención también hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En un modo de realización, dicho uso hace referencia al tratamiento de cáncer tales como de cerebro, pulmón, célula escamosa, vejiga, cáncer gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, riñón, de ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o cáncer de tiroides. En otro modo de realización, dicho uso hace referencia al tratamiento del trastorno hiperproliferativo no cancerígeno, tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de la próstata (BPH)).

35 La invención también hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente anti-tumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor del crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, y anti-andrógenos.

45 La invención también hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para tratar la pancreatitis o la enfermedad o dolor renal en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también hace referencia al uso para prevenir la implantación de blastocitos en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 La invención también hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Un modo de realización hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para tratar para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como la artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema, y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de los prematuros, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma,

Sarcoma de Kaposi y de ovario, cáncer de mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide. Los pacientes que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención, o las sales, los profármacos y los hidratos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, a los pacientes que han sido diagnosticados de padecer de psoriasis, restenosis, aterosclerosis, BPH, 5 cáncer de pulmón, cáncer óseo, CMML, cáncer pancreático, cáncer de la piel, cáncer en la cabeza y cuello, cutáneo o melanoma intraocular, cáncer uterino, cáncer del ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer del estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cervix, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema 10 endócrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas adrenales), sarcomas de los tejidos suaves, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de la próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la niñez, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma CNS primario, tumores del eje espinal, gliomas del tallo encefálico o adenomas pituitarios).

Esta invención también hace referencia a un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento anormal de las células en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un quimioterapéutico, donde las cantidades del compuesto, sal, solvato, o profármaco, y del quimioterapéutico son 15 efectivas juntos para inhibir el crecimiento anormal de la célula. Muchos quimioterapéuticos son conocidos en el presente en la técnica. En un modo de realización, los quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en los inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor del crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis, y anti-andrógenos. Esta invención además hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para inhibir 20 el crecimiento anormal de la célula en un mamífero o un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con la terapia de radiación, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato, o profármaco, está en combinación con la terapia de radiación efectiva para inhibir el crecimiento anormal de la célula o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para la 25 administración de la terapia de radiación son conocidas en la técnica, y estas técnicas pueden utilizarse en la terapia de combinación descrita en la presente patente. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en la presente patente. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden volver las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación con el propósito de acabar con y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, esta invención además hace referencia al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para sensibilizar las células anormales en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya cantidad sea efectiva para sensibilizar las células anormales para el 30 tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal, o solvato en este tratamiento puede determinarse de acuerdo con los medios para determinar las cantidades efectivas de tales compuestos descritos en la presente patente. La invención también hace referencia a una composición farmacéutica y al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (II) para la preparación de un medicamento para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado isotópicamente marcado del mismo, y una cantidad de una o 35 más sustancias seleccionadas de agentes anti angiogénesis, inhibidores de la señal de transducción y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención pueden estar combinados como ingredientes activos en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de la composición farmacéutica 40 convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas, que depende de la forma de la preparación deseada para la administración, por ejemplo la oral o parenteral (incluyendo la intravenosa). Para preparar las composiciones para la forma de dosis oral, cualquier medio usual farmacéutico puede emplearse, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares, en el caso de las preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, las suspensiones, elixires y soluciones; o los vehículos tales como los almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes 45 granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de las preparaciones orales sólidas, tales como por ejemplo, polvos, cápsulas blandas y duras y comprimidos, con las preparaciones sólidas orales siendo las preferidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral 50 más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubiertos mediante técnicas no acuosas o acuosas estándar. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos el 0,1 % del compuesto activo. El porcentaje del compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, ser variado y puede convenientemente estar entre alrededor del 2 % a

alrededor del 60 % del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones útiles será de tal manera que se obtendrá una dosis efectiva. Los compuestos activos pueden también ser administrados intranasalmente, como por ejemplo, las gotas líquidas o la pulverización.

5 Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares pueden también contener un aglutinante tal como la goma tragacanto, la acacia, el almidón de maíz o la gelatina; los excipientes, tales como el fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como el almidón de maíz, el almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como el estearato de magnesio; un agente endulzante tal como la sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosis unitaria está en una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

10 Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar revestidos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, la sacarosa o un agente endulzante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como la cereza o un sabor a naranja.

15 Los compuestos de la presente invención pueden también ser administrados en forma parenteral. Las soluciones y las suspensiones de estos compuestos activos pueden estar preparadas en agua adecuadamente mezclada con surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden también estar preparadas en glicerol, glicoles de polietileno líquido y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y de uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

20 Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen las soluciones acuosas estériles o las dispersiones y los polvos estériles para la preparación extemporánea de las soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista facilidad para inyectar la jeringa. Debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y debe estar preservada contra la acción de contaminación de los microorganismos tales como las bacterias y los hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y un polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

25 Cualquier vía adecuada de administración puede emplearse para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosis incluyen los comprimidos, pastillas, las dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Los compuestos de la presente invención se administran preferiblemente en forma oral.

30 La dosis efectiva de un ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, la condición que se trate y la importancia de la condición a ser tratada. Tal dosis puede ser confirmada realmente por una persona experta en la técnica.

35 En el caso de tratamiento o prevención del cáncer, la inflamación u otra enfermedad proliferativa para las cuales los compuestos de la presente invención se indican, generalmente los resultados satisfactorios se obtienen cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosis diaria desde alrededor de 0,1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo del peso del animal, preferiblemente se administran como una dosis diaria única o se divide en dosis de dos a seis veces al día, o en una forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total es desde alrededor de 1,0 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente desde alrededor de 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis total diaria será generalmente de alrededor de 7 miligramos a aproximadamente 40 350 miligramos. Este régimen de dosis puede ser ajustado para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes.

Abreviaturas

45 Designación

b	Pico amplio
CDI	N,N-Carbonildiimidazola
D	Doblete
DCM	Diclorometano

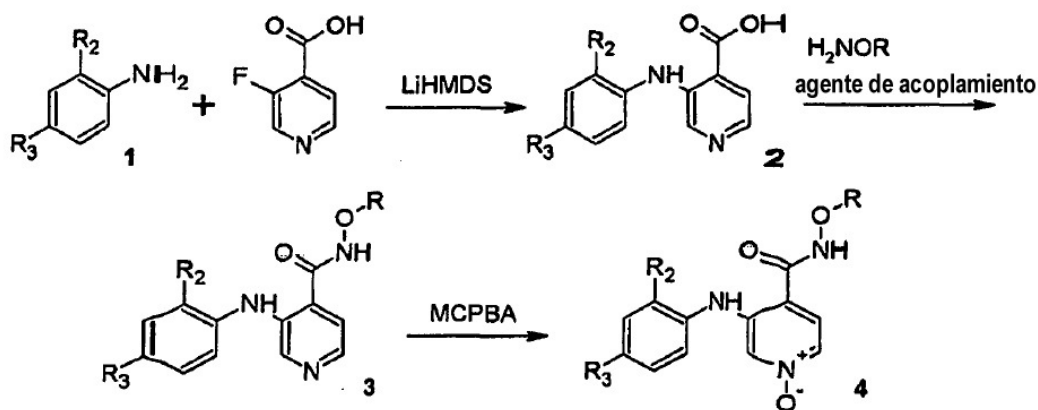
	dd	Doble doblete
	DIPEA	N-Etildiisopropilamina
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	EDC	Hidrocloruro de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
5	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
	MCPBA	Acido de 3-Cloroperoxibenzoico
	NMR	Resonancia Magnética Nuclear
	PG	Grupo Protector
10	PiBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazola-1-ilo-oxi-trispirrolidinofosfonio
	Q	Cuarteto
	Rt	Tiempo de retención
	S	Singlete
	Tert	Butil terciario
15	TFA	Acido Trifluoro acético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía en capa fina

20 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, utilizando los materiales adecuados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos en la presente patente, en conjunto con las habilidades comunes en la técnica, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados aquí pueden ser preparados fácilmente.

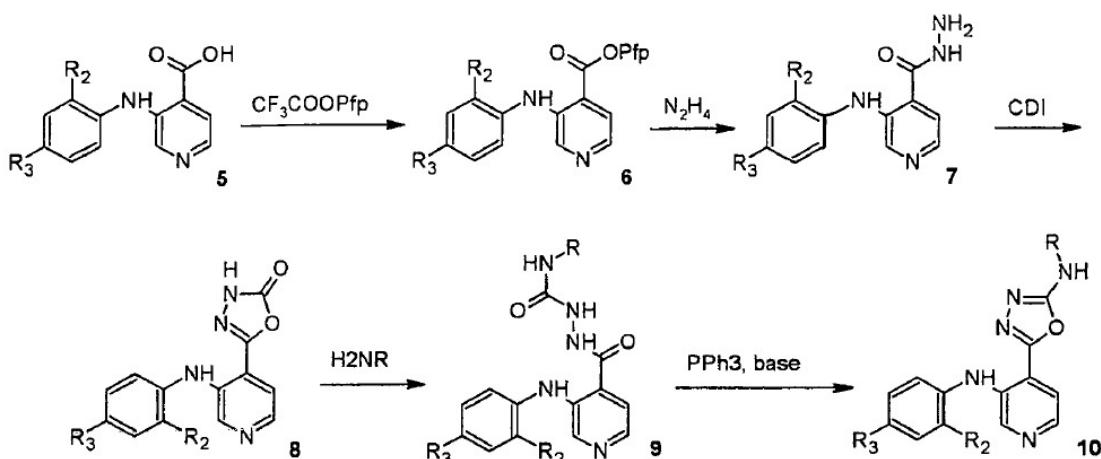
25 Los ejemplos además ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Aquellas personas expertas en la técnica entenderán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos preparativos pueden ser utilizados para preparar estos compuestos. Los compuestos inmediatos están generalmente aislados en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las bases libres de amina que corresponden a las sales aisladas pueden ser generadas por la neutralización con una base adecuada, tal como el bicarbonato sódico acuoso, el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio, y la extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico, seguido por la evaporación. La base libre de amina, aislada de esta forma, puede ser además convertida en otra sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico, seguido por la adición del ácido apropiado y la evaporación, la precipitación o cristalización posterior.

35 Una ilustración de la preparación de los compuestos de la presente invención se muestra en los esquemas 2 y 3. A menos que se indique de otra manera en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que el descrito anteriormente.

Los ejemplos presentados más adelante están destinados a ilustrar las realizaciones particulares de la invención.



Esquema 2



Esquema 3

El esquema 2 ilustra la síntesis de los compuestos de la presente invención. En el paso 1, la anilina 1 se hace reaccionar con ácido 3-fluoro-isonicotínico en un disolvente inerte, preferiblemente THF, mediante adición de una base, de manera preferente, pero sin limitarse a LiHMDS. En el paso 2 el ácido 3-anilino isonicotínico 2 se acopla con una O-alkil hidroxalamina utilizando un reactivo acoplado apropiado que incluye pero no está limitado a PiBOP; EDC o DCC en un disolvente orgánico adecuado, como, por ejemplo, DMF, THF o DCM para producir hidroxamato 3. El compuesto 3 se convierte entonces en la piridina N-óxido 4 correspondiente, utilizando los reactivos de oxidación, como por ejemplo, MCPBA o ácido peracético en un disolvente adecuado, como por ejemplo, THF o DCM.

- 5 Las anilinas adecuadas y los derivados del ácido isonicotínico están comercialmente disponibles en Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Alemania o de Acros Orgánicos, Bélgica o de Fisher Scientific GmbH, 58239 Schwerte, Alemania, o pueden prepararse de forma rutinaria por los procedimientos descritos en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 5th Edition; John Wiley & Sons. El esquema 3 ilustra la preparación de los compuestos de la presente invención donde W es heterocíclico. En el paso 1 el derivado del ácido 3-anilino isonicotínico 5 se hace reaccionar con pentafluorofenil trifluoroacetato y una base, por ejemplo piridina, para obtener el éster activo 6 que se convierte además en el paso 2 en hidracina 7 haciéndolo reaccionar con hidracina o con hidrato de hidracina en un disolvente inerte tal como DCM, DMF o THF. Con la reacción de 7 con CDI o cualquier carbonato adecuado equivalente en un disolvente preferido como DMF o DCM, por ejemplo, entonces se obtiene Oxadiazolona 8, que forma hidracinacarboxamidas N-sustituidas 9 cuando se tratan con una amina sustituida en etanol. La ciclización se logra mediante la adición de trietilfosfano y una base tal como trietilamina o DIPEA en un disolvente inerte como CCl₄ por ejemplo para suministrar el compuesto 10.
- 10
- 15
- 20

Los compuestos con otras variantes en la posición de W pueden prepararse mediante la derivación apropiada del grupo COOH conocida por la persona experta en la técnica, tal como se describe en Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann "The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application", 2nd edition, Wiley-VCH 2003. La introducción de los grupos alternativos heterocíclicos o heteroarilo se ejemplifica por ejemplo en WO 03/077855 y WO 01/05391.

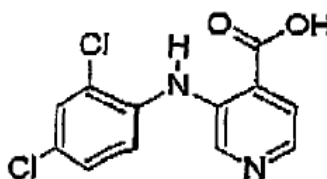
A menos que se señale de otra manera, todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo o bajo una atmósfera de argón o bien nitrógeno con los disolventes secos comerciales. Los compuestos fueron purificados utilizando la cromatografía de columna por flash utilizando el gel de sílice Merck 60 (230-400 malla), o por HPLC preparatoria en fase inversa utilizando una columna Reprosil-Pur ODS3, 5 µm, 20 x 125 mm con bomba Shimadzu LC8A- y detector de dyodos en fila SPD-10Avp UV/Vis. Los espectros ¹H-NMR se registraron en un Varian VXR-S (300 MHz para ¹H-NMR) utilizando d6-dimetilsulfóxido o d4-metanol como disolvente; los cambios químicos se recogen en ppm en relación a tetrametilsilano. El LC/MS analítico se llevó a cabo utilizando columnas Reprosil-Pur ODS3, 5 µm, 1 x 60 mm a una tasa de flujo de 250 µl/minutos, bucle de muestra de 2.5µl; los tiempos de retención se dan en minutos. Los métodos son: (I) tandas de ejecución en una Bomba LC10Advp- (Shimadzu) con detector de dyodos en fila SPD-M10Avp UV/Vis y detector QP2010 MS-en modos ESI+ con detección UV- a 214, 254 y 275 nm con un gradiente de 15-95 % acetonitrilo (B) en agua (A) (0,1 % ácido fórmico), 5 minutos gradiente lineal; (II) ídem pero gradiente lineal 8 min 1-30 % B; (III) ídem pero gradiente lineal 8 min 10-60 % B; (IV) ídem pero gradiente lineal 8 min 15-99 % B.

Ejemplos

Los ejemplos presentados a continuación están destinados a ilustrar modos de realización en particular de la invención.

Ejemplo comparativo 1

Ácido 3-[(2,4-Diclorofenil)amino]isonicotínico (2a)

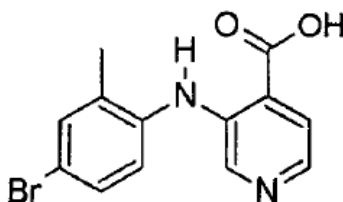


La 2,4-Dicloroanilina (162 mg, 1,00 mmol) y el ácido de 3-fluoropiridina-4-carboxílico (141 mg, 1,00 mmol) se disolvieron en THF seco (6,0ml) bajo argón, y la mezcla se enfrió a -78°C. Una solución de LiHMDS (1,0M en THF, 3,5ml) se agregó y se permitió que la mezcla de la reacción calentara a temperatura ambiente. Después de 18 horas se enfrió rápidamente la reacción agregando una solución de HCl en dioxano (4,0M, 2,0 ml). Se extrajeron los volátiles en vacío y el material crudo se purificó por cromatografía flash utilizando gel de sílice y un gradiente de 0-10 % metanol en DCM como eluyente para obtener 204 mg (721 µmol; 72 % producción) del producto deseado puro.

LC-MS (método I): ta = 2,98 min; m/z [M+H]⁺ 282,9; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,72 (1H, dd, J = 2,2Hz, J = 8,8Hz); 7,48 (1H, d, J = 8,8Hz); 7,53 (1H, d, J = 2,9Hz); 7,71 (1H, d, J = 4,4Hz); 7,99 (1H, d, J = 5,1Hz); 8,46 (1H, s); 11,3 (1H, b).

Ejemplo comparativo 2

Ácido 3-[(4-Bromo-2-metilfenil)amino]isonicotínico (2b)

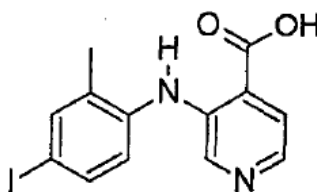


5 El 4-Bromo-2-metilnilina (186 mg, 1,00 mmol) y el ácido de 3-fluoropiridina-4-carboxílico (141 mg, 1,00 mmol) se disolvieron en THF seco (6,0 ml) bajo argón y la mezcla se enfrió a -78°C. Una solución de LiHMDS (1,0M en THF, 3,5 ml) se agregó y se permitió que la mezcla de la reacción calentara a temperatura ambiente. Después de 24 horas se enfrió rápidamente la reacción agregando una solución de HCl en dioxano (4,0M, 2,0ml). Se extrajeron los volátiles en vacío y el material crudo se purificó por cromatografía flash utilizando gel de sílice y un gradiente de 0-10 % metanol en DCM como eluyente, para obtener 215 mg (701 μmol; 70 % producción) del producto deseado puro.

LC-MS (método I): ta 1,57 min; m/z [M+H]⁺ 306,7; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,23 (3H, s); 3,62 (1H, b); 7,27 (2H, s); 7,38 (1H, s); 7,65 (1H, d, J = 4,1Hz); 7,91 (1H, d, J = 7,9Hz); 8,45 (1H, s),

10 Ejemplo comparativo 3

Ácido 3-[(4-yodo-2-metilfenil)amino]isonicotínico (2c)

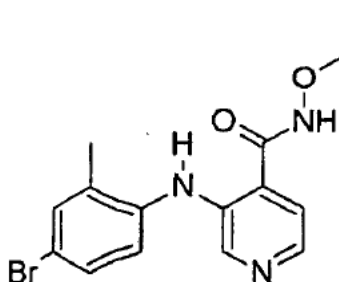


15 El 4-yodo-2-metilnilina (233 mg, 1,00 mmol) y el ácido 3-fluoropiridina-4-carboxílico (141 mg, 1,00 mmol) se disolvieron en THF seco (6,0 ml) bajo argón y la mezcla se enfrió a -78°C. Una solución de LiHMDS (1,0M en THF, 3,5 ml) se agregó y se permitió que la mezcla de la reacción calentara a temperatura ambiente. Después de 36 horas se enfrió rápidamente la reacción agregando el NH₄Cl sólido. Después de la filtración se extrajeron los volátiles en vacío y el material crudo se purificó por cromatografía flash utilizando gel de sílice y un gradiente de 0-10 % metanol en DCM como eluyente para suministrar 208 mg (588 μmol; 59 % producción) del producto deseado puro.

20 LC-MS (método I): ta 1,69 min; m/z [M+H]⁺ 395,8; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,20 (3H, s); 3,80 (1H, b); 7,15 (1H, d, J = 8,8Hz); 7,20 (1H, b); 7,48 (1H, dd, J = 8,1Hz, J = 2,2Hz); 7,61 (1H, d, J = 1,5Hz); 7,66 (1H, d, J = 5,1Hz); 7,97 (1H, d, J = 4,4Hz); 8,30 (1H, s).

Ejemplo 4

3-[(4-Bromo-2-metilfenil)amino]-N-etoxiisonicotinamida (3b)

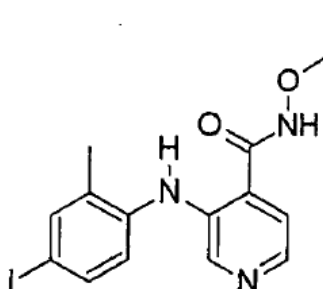


25 El ácido de 3-[(4-Bromo-2-metilfenil)amino]isonicotínico 2b (320 mg, 1,04 mmol) fue disuelto en 15ml DMF seco seguido por la adición de DIPEA (2,08 mmol, 373 μl), ByBOP (1,25 mmol, 651 mg) y el hidrocloreuro de O-etilhidroxilamina (2,08 mmol, 203 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y se extrajeron los volátiles en vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash utilizando gel de sílice y un gradiente de 0-5 % metanol en DCM como eluyente para suministrar 280 mg (800 μmol; 77 % producción) del producto deseado puro.

30 LC-MS (método I): ta 1,90 min; m/z [M+H]⁺ 351,9; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (3H, t, J = 6,6Hz); 2,21 (3H, s); 3,91 (2H, q, J = 6,6Hz); 7,20 (1H, d, J = 8,8Hz); 7,34 (1H, dd, J = 8,8Hz, J = 2,2Hz); 7,42 (1H, d, J = 5,1 Hz); 7,47 (1H, d, J = 2,2Hz); 8,08 (1H, d, J = 5,1Hz); 8,35 (1H, s); 8,70 (1H, b).

Ejemplo 5

N-Etoxi-3-[(4-yodo-2-metilfenil)amino]isonicotinamida (3c)

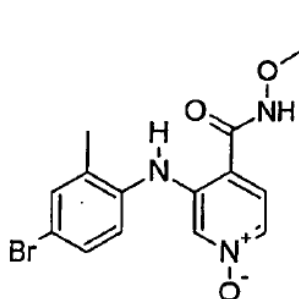


5 El ácido 3-[(4-yodo-2-metilfenil)amino]isonicotínico 2c (60mg, 0,17mmol) fue disuelto en 6ml DMF seco seguido por la adición de DIPEA (0,20 mmol, 37 μ l), ByBOP (0,20 mmol, 107 mg) e hidrocloreuro de O-etilhidroxilamina (0,34 mmol, 34 mg). La mezcla se agitó durante 4horas y se extrajeron los volátiles en vacío. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para obtener 36 mg (91 μ mol; 53 % producción) del producto deseado puro.

LC-MS (método I): ta 2,14 min; m/z [M+H]⁺ 397,9; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (3H, t, J = 7,3Hz); 2,19 (3H, s); 3,40 (b); 3,90 (2H, q, J = 7,3Hz); 7,07 (1H, d, J = 8,8Hz); 7,42 (1H, d, J = 5,1Hz); 7,48 (1H, 2, J = 7,3Hz); 8,08 (1H, d, J = 4,4Hz); 8,37 (1H, s); 8,71 (1H, b).

10 Ejemplo 6

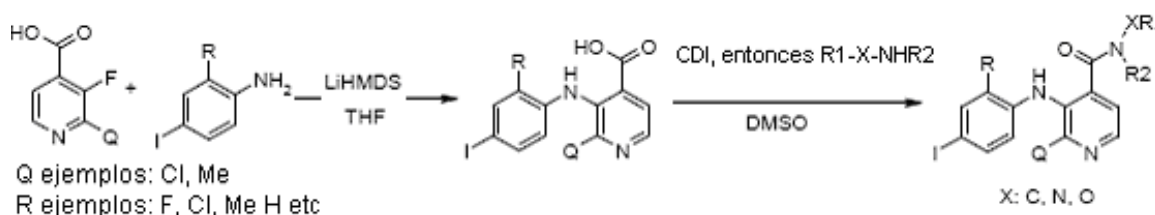
3-[(4-Bromo-2-metilfenil)amino]-N-etoxiisonicotinamida 1-óxido (4b)



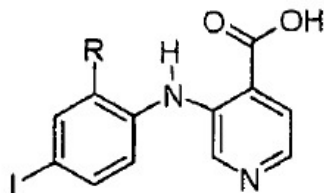
15 3-[(4-Bromo-2-metilfenil)amino]-N-etoxiisonicotinamida 3b (80,0mg, 0,228 mmol) fue disuelto en 4ml DCM seco y se agregó ácido de 3-cloroperbenzoico (73 % puro, 60 mg) a temperatura ambiente. Después de 2 horas el disolvente fue eliminado en vacío y el material crudo se purificó por cromatografía flas,h utilizando gel de sílice y un gradiente de 0-10 % metanol en DCM como eluyente para obtener 37mg (101 μ mol; 44 % producción) del producto deseado puro.

20 LC-MS (método III): ta 4,47 min; m/z [M+H]⁺ 366,0; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : = 1,22 (3H, t, J = 7,3Hz); 2,21 (3H, s); 3,94 (2H, q, J = 7,3Hz); 7,27 (1H, d, J = 8,8Hz); 7,41 (1H, dd, J = 8,8Hz, J = 2,2Hz); 7,51 (1H, d, J = 6,6Hz); 7,55 (1H, dd, J = 10,3Hz, J = 2,2Hz); 7,68 (1H, dd, J = 6,6Hz, J = 2,2Hz); 9,31 (1H, b).

Método General 1



El Método General 1 comienza con la reacción de varios ácidos isonicotónicos 3-halogenados con las anilinas sustituidas en la presencia de una base. Los ácidos resultantes fueron además derivatizados por la reacción con 1,1 carbonilodimidazol en DMSO seguido por la adición del nucleófilo deseado.



Intermediario 1: R=F
Intermediario 2: R=Cl
Intermediario 3: R=CH₃

5 Intermediario 1

Ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (R = fluoro)

Una mezcla de 2-fluoro-4-yodoanilina (20,0 g, 84,38 mmol) en THF seco (80 mL) se enfrió a 67 °C (hielo seco/baño de IPA) bajo nitrógeno, antes de la adición lenta de 1,0 M litio bis(trimetilsilil)amida (255 mL, 255 mmol) mediante un embudo de adición, a una tasa que mantuvo la temperatura interna por debajo de los -59 °C (~2 h). Después de adición final, la suspensión verde amarillenta se agitó durante 30 minutos y luego fue tratada con ácido 2-fluoroisonicotínico (8,0 g, 56,69 mmol). El baño no fue eliminado, pero se permitió que los contenidos se calentaran durante 4 días lentamente a temperatura ambiente, la suspensión oscura fue vertida en una mezcla bifásica de hidróxido de sodio acuoso 2,0 N (1000 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa acuosa se separó y los orgánicos se extrajeron nuevamente con base (1000 mL). El PH de las dos capas acuosas se ajustó a ~2 con ácido hidroclicórico concentrado. Se precipitó un sólido amarillo que se filtró. La torta resultante amarilla se lavó con agua (2 x 400 mL) y se secó bajo alto vacío a 40 °C (17-19 g). LC/MS [(5,2 min; 359 (M+1)].

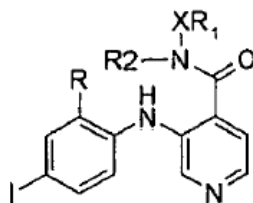
Intermediario 2

Ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (R=cloro): sintetizado como intermediario 1 haciendo reaccionar 15,7 mmol de 2-cloro-4-yodoanilina con 23,55 mmol ácido de 2-fluoroisonicotínico. LC/ MS [(5,9 min; 376 (M+1)].

20 Intermediario 3

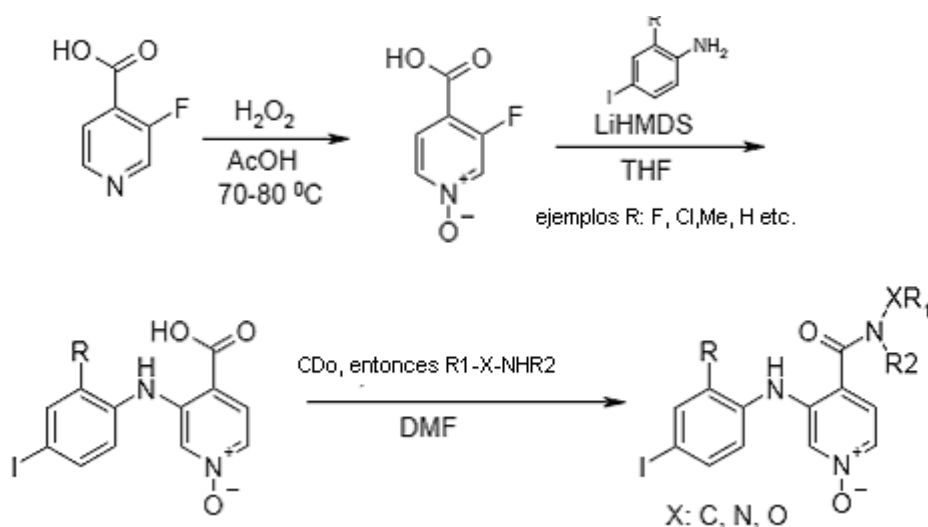
3-[(2-metil-4-yodofenil)amino]isonicotínico ácido (R=metilo): sintetizado como intermediario 1 haciendo reaccionar 4,7 mmol de 2-metil-4-yodoanilina con 7,0 mmol ácido 2 fluoroisonicotínico. LC/ MS [(5,3 min; 355 (M+1)]. Ver el procedimiento detallado en el Ejemplo 3.

Síntesis de los inhibidores de MEK; Procedimiento General para la derivatización del ácido carboxílico de los ácidos 3-fenilamino-isonicotínico.



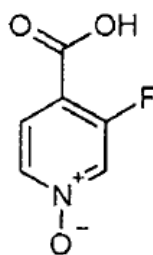
El ácido carboxílico (ver intermediarios 1-3) (0,2-8 mmol) y CDI (1,1 carbonilodimidazol) (1,3 eq) en DMSO seco (10-20 volúmenes) se agitó a temperatura ambiente (13-18 h). La solución de color amarillo oscuro se trató a continuación con una amina sustituida, hidracina sustituida o hidroxilamina O- sustituida (1-2 eq). Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 4-18 horas y la solución resultante de color amarillo oscuro fue vertida en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró.

Método para la síntesis de los derivados del ácido 3-fenilamino-1-oxi-isonicotínico. Método General 2:



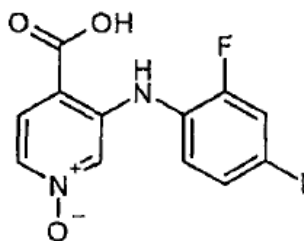
Los derivados de 1-oxi se sintetizaron en una forma similar. El primer paso en esta síntesis fue la N-oxidación del ácido 3-fluoroisonicotínico. Los pasos subsiguientes se llevaron a cabo como se ha descrito previamente bajo el Método General 1. Los detalles del procedimiento para esta síntesis son como sigue a continuación:

5 1-óxido del ácido 3-fluoroisonicotínico:



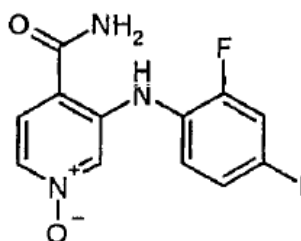
A una solución de ácido 3-fluoroisonicotínico (5,0g, 35,33 mmol) en ácido acético (25 ml) se agregó peróxido de hidrógeno (6 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 70-80° C durante toda la noche. El disolvente fue eliminado para obtener 5,5 g de 1-óxido del ácido 3-fluoroisonicotínico en producción cuantitativa.

10 Ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxi-isonicotínico:



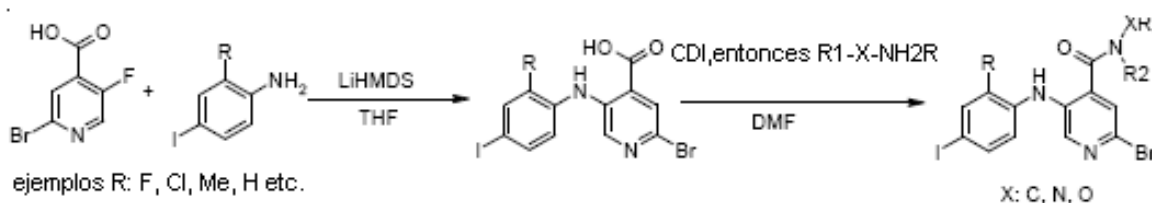
Se agregó litio 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano-2-ido (62 ml, 62,0 mmol) se agregó a una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (7,24g, 30,55 mmol) en THF a -78° C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a -78° C, entonces se agregaron otros 1,2 equiv. de litio 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano-2-ido (31 ml, 31,0 mmol), seguido de 1-óxido del ácido 3-fluoroisonicotínico (4,0 g, 25,46 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El disolvente se evaporó, y se agregó agua (50 ml). El PH de la capa acuosa se ajustó a <3, y se lavó con éter (20 ml x 2). El producto se precipitó como un sólido amarillo. Se filtró, y se secó para obtener 3,50 g de material. (36 %) de ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxi-isonicotínico. LC/MS: [7,32 min.; 374 (M+1)]

3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida 1-óxido



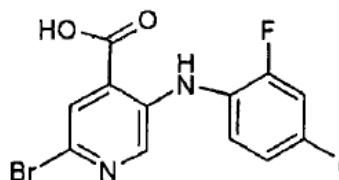
5 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxi-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general del Método 1, tal como se explicó anteriormente, comenzando con 110 mg (0,29 mmol) 1-óxido del ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino] isonicotínico y 56 mg (0,74 mmol) de acetato de amonio LC/MS: [7,32 min; 375 (M + 1)]

Método para la Síntesis de los derivados del ácido 2-bromo-3-fenilamino-isonicotínico Método General 3:



Derivados del ácido 2-Bromo-3-fenilamino-isonicotínico se sintetizaron de forma similar. Un procedimiento típico durante la síntesis de tales análogos sigue a continuación:

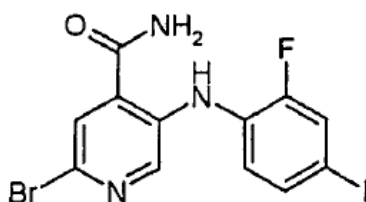
10 Ácido 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico:



15 Lítio 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexametildisilazan-2-ido (11,9 ml, 1,00 M, 11,82 mmol) se agregó a una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina (1,40g, 5,91 mmol) a -78°C . La solución de color verde pálido se agitó durante 1 ½ horas a -78°C . Entonces, se agregó litio 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ide (5,45 ml, 1,00 M, 5,45 mmol) seguido por ácido 2-bromo-5-fluoro-isonicotínico (1,00g, 4,55 mmol) en THF (5 ml). La mezcla homogénea de color oscuro se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El crudo fue diluido con EtOAc (300 ml). Entonces, se lavó con solución diluida de HCl (20 ml), H₂O (20 ml), fue secada y fue purificada sobre un Flashmaster II utilizando un cartucho de 100g para obtener 1,18g (59 %) de ácido 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)isonicotínico.

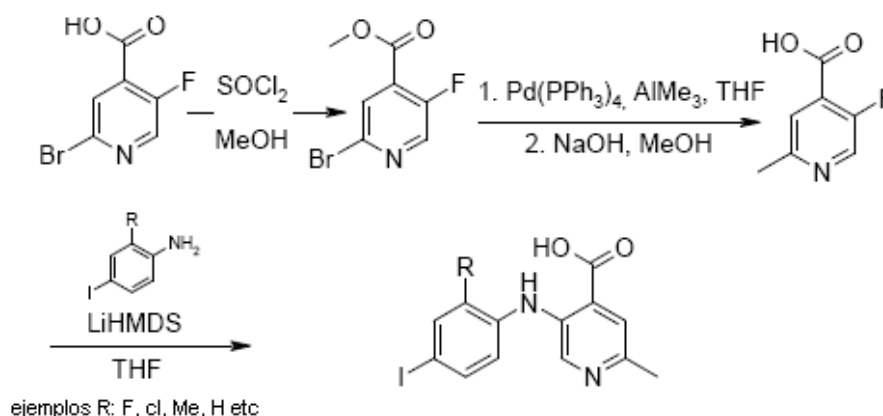
LC/MS: 7,43 minutos, 438 (M+1)

20 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:



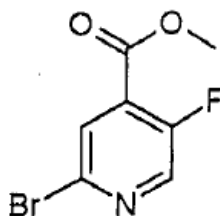
- 5 A una solución de ácido 2-bromo-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotínico se le agregó (145,0 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,50 ml), 1,1'-carbonilbis(1H-imidazola) (60 mg, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas para obtener una solución homogénea. Se agregó acetato de amonio (65 mg, 0,83 mmol), y se agitó durante 2 horas, se agregó Agua (10 ml), y el precipitado sólido fue filtrado, se lavó con metanol caliente para obtener 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida como un sólido amarillo (85mg, 58 %) LC/MS: [9,59 min; 436, 438]

Método para la Síntesis de los derivados del ácido 2-alkilo-3-fenilamino-isonicotínico Método General 4:



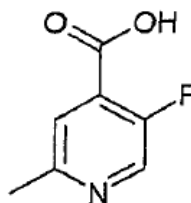
Un procedimiento típico durante la Síntesis de los derivados del ácido 2-alkil-3-fenilamino-isonicotínico:

- 10 Metil 2-bromo-5-fluoroisonicotinato:



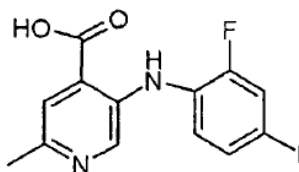
- 15 A una solución de ácido 2-bromo-5-fluoroisonicotínico (1,5 g, 6,82 mmol) en metanol (75 ml), se agregó por goteo dicloruro de tionilo (2,5 ml, 34,09 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante toda la noche. El disolvente fue eliminado bajo alto vacío. El sólido residual fue destilado a 90 °C bajo vacío para obtener 1,3 g (81 %) de metil 2-bromo-5fluoroisomicotinato puro:

Metil 5-fluoro-2-metilisomicotinato



- 20 A una solución de metil 2-bromo-5-fluoroisomicotinato (1,0 g, 4,27 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le agregó tetrakis (trifenilfosfino)paladio (495,0 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se agregó trimetilaluminio (5,13 ml, 1,00 M en heptano, 5,13 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, y la reacción fue monitorizada por TLC (10 % de EtOAc-Hexano). Entonces, la reacción fue diluida con EtOAc (75 ml) y a se le agregaron unas pocas gotas de hidrocloreuro de amonio saturado. La mezcla fue filtrada a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice, seguido por la eliminación del disolvente. El producto crudo fue re-disuelto en solución en agua 5N de NaOH y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se purificó sobre un Flashmaster II para obtener 250mg del ácido 5-fluoro-2-metilisonicotínico.
- 25

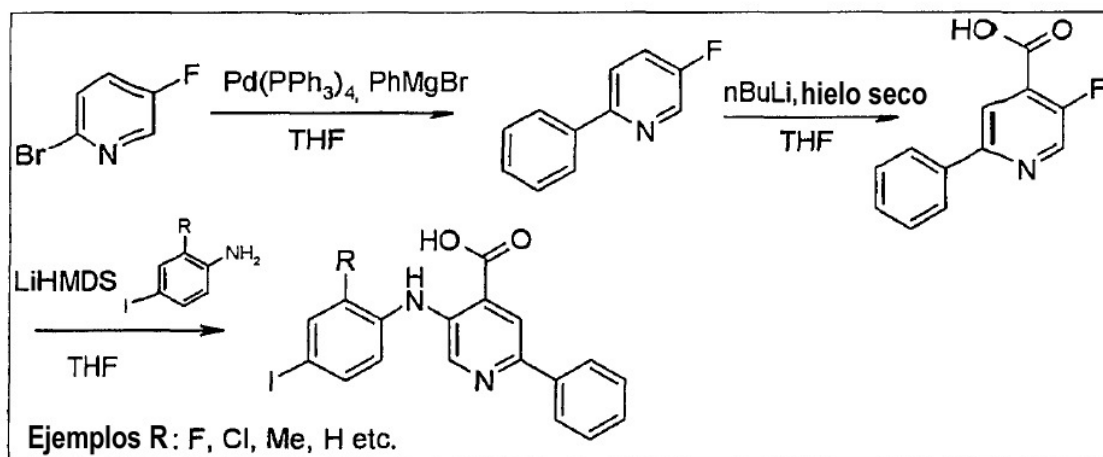
Ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilisonicotínico:



5 Se sintetizó el ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilisonicotínico de acuerdo con el procedimiento General del Método 1 tal como se explicó anteriormente, comenzando con 200 mg (1,29 mmol) del ácido 5-fluoro-2-metilisonicotínico, 370 mg (1,55 mmol) de 2-fluoro-4-yodoanilina y dos partes de litio bis(trimetilsilil)amida (3,35 ml, 3,35 mmol), y (1,55 ml, 1,55 mmol).

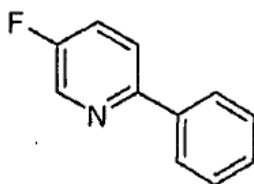
Producción: 30 mg, 6 %, LC/MS [5,5 min; 473 (M + 1)]

Método para la Síntesis de los derivados del ácido 2-arilo-3-fenilamino-isonicotínico Método General 5:



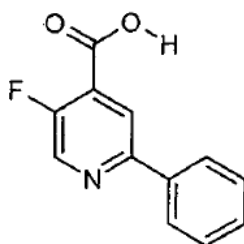
10 Un procedimiento típico para la Síntesis de los derivados del ácido 2-alquil-3-fenilamino-isonicotínico:

5-fluoro-2-fenilpiridina:



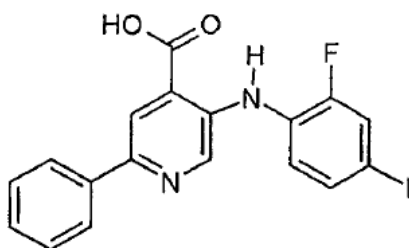
15 A una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (10,0 g, 56,82 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano (100 ml) se le agregó un complejo Pd de tetrakis (trifenilfosfina) y se agitó durante 10 minutos. Entonces, se agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (68,2 ml, 1,00 M en THF, 68,19 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante toda la noche. Entonces la reacción fue diluida con EtOAc (600 ml), y fue filtrada. El filtrado se concentró y fue purificado mediante cromatografía flash mediante elución con un 2 % de EtOAc-Hexano para obtener 6,8 g (69 %) de 5-fluoro-2-fenilpiridina.

Ácido 5-fluoro-2-isofenilnicotínico:



5 A una solución de 5-fluoro-2-fenilpiridina (760,0 mg, 4,39 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se le agregó n-butillitio (2,11 ml, 2,50 M en THF, 5,27 mmol) a -45°C . La mezcla se agitó durante 1 hora a -45°C , entonces fue vertida en THF que contenía hielo seco. Se agitó durante 1 hora, entonces se agregó MeOH (2 ml). La solución se concentró, y fue purificada sobre Flashmaster II para obtener 560 mg (58 %) de ácido 5-fluoro-2-fenilisonicotínico.

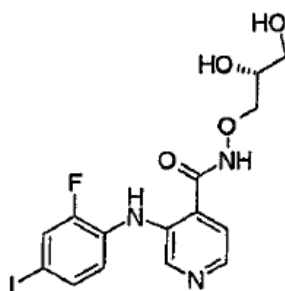
Ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-fenilisonicotínico:



10 Se agregó Litio bis(trimetilsilil)amida (2,8 ml, 1,0 M en THF, 2,76 mmol) a una suspensión de ácido 5-fluoro-2-fenilisonicotínico (500 mg, 2,30 mmol) en THF (10 ml) a -78°C . La suspensión de color oscuro se agitó durante 30 minutos. En otro frasco, fue disuelto 2-fluoro-4-yodoanilina (709,30mg, 2,99 mmol, 1,30eq) en (15 ml) de THF y se enfrió a 78°C . A esta solución se le agregó litio bis(trimetil-silil)amida (5 ml, 1,00 M, 5,06 mmol, 2,20eq) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se tornó muy viscosa. A esto se le agregó via jeringa, la solución homogénea del ácido-LiHMDS. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Fue diluida con EtOAc (300 ml), se lavó con diluyente HCl (20 ml), agua (20 ml), y entonces fue secada y se concentró.

15 Fue purificada sobre Flashmaster utilizando un cartucho de 100g para obtener 565 mg de ácido 5[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-fenilisonicotínico. LC/MS: [8,59 min; 435 (M+1)]

Ejemplo 7: N-[[[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotin-amida:



20 Una suspensión de N-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida (síntesis descrita más adelante) (3,0 g, 6,16 mmol) en diclorometano (20 mL) fue tratada con ácido trifluoroacético (20 mL) y la solución de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente. Luego fue agitada durante 8 horas. Los contenidos se concentraron a un aceite amarillo, que fue disuelto en acetato de etilo (100 mL) y vertido en agua (150 mL). El PH de la mezcla bifásica fue ajustado entre 6 y 7 con 2,0 N de hidróxido de sodio acuoso y las capas fueron separadas. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, se concentraron a un aceite amarillo y

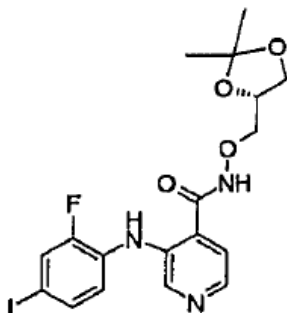
25 situados bajo alto vacío a 40°C . La espuma sólida resultante amarilla, pesó 2,39 g (5,34 mmol, 87 %) después de secar durante 18 horas. LC/MS [5,22 min; 448 (M + 1)]

Hidrohloruro de N-[[[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)-amino]isonicotin-amida:

El diol de la entrada anterior (2,09 g, 4,67 mmol) fue suspendido en agua (20 mL) y fue tratado con HCl acuoso 1,0 N (4,7 mL). Ocurrió una disolución completa y la solución fue ubicada en el liofilizador. Después de 18 horas, el sólido amarillo pesó 2,23 g (4,61 mmol, 99 %).

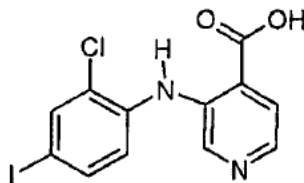
LC/MS [5,22 min; 448 (M + 1)]

5 **Ejemplo 7a: N-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:**



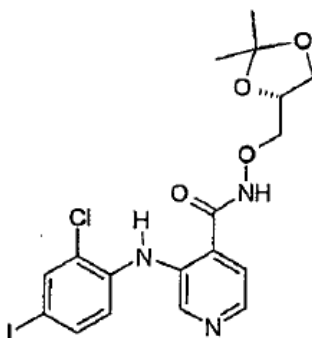
10 Una mezcla de ácido carboxílico Intermediario 1 (3,00 g, 8,38 mmol) y CDI (1,70 g, 10,48 mmol) fue suspendida en DMSO seco (40 mL) y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. En dicho tiempo, la solución de color amarillo oscuro fue tratada con la amina (2,05 g, 13,93 mmol) y los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas y luego fueron vertidos en salmuera (250 mL) y extraídos con acetato de etilo (250 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 250 mL), fueron secados en sulfato de sodio y se concentraron a un sólido (3,06 g, 75 %). LC/MS [6,03 min; 488 (M + 1)]

Ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico:



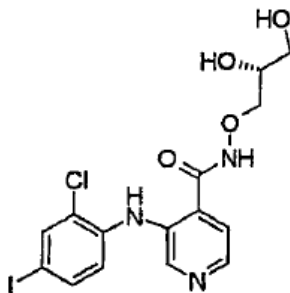
15 A una suspensión de ácido 3-fluoroisonicotínico (2,00 g, 14,17 mmol, en tetrahidrofurano (50 ml) a 78° C se le agregó litio bis(trimetilsilil)amida (14,3 ml, 17,01 mmol). La suspensión de color oscuro se agitó durante 15 minutos. En otro frasco a una solución de 2-cloro-4-yodoanilina (4,7 g, 18,43 mmol) en THF (50 ml) se le agregó litio bis(trimetilsilil)amida (24,9 ml, 29,77 mmol) a -78° C bajo N₂. La solución resultante de color verde se agitó durante 15 minutos. A esta solución de color verde se le agregó la solución del ácido litiado. El baño frío fue eliminado, permitiendo que se calentara a temperatura ambiente, y se agitó durante toda la noche. La mezcla fue filtrada, y el crudo fue diluido con EtOAc (400 ml). Entonces se lavó con HCl diluido (25 ml), H₂O (25ml), y se secó. Durante la concentración del disolvente, el ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico se separó como un sólido amarillo. (1,3g, 24 %).

Ejemplo 7b: 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]isonicotinamida:



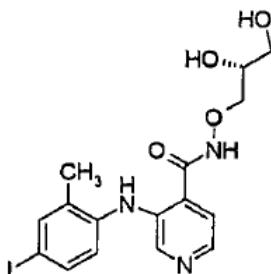
Desde la reacción previa el ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (120,00 mg, 0,32 mmol) fue suspendido en diclorometano (5 ml). Se le agregó Piridina (50,68 mg, 0,64 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (82,81 mg, 0,64 mmol) (DIEA ayuda para obtener una solución homogénea). A esta mezcla se le agregó hidrocloreto de oxalilo (121,99 mg, 0,96 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo fue secado bajo vacío. El ácido cloruro crudo fue disuelto en DCM (5 ml) y se le agregó DIEA (83 mg, 0,64 mmol,) seguido por O-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}hidroxilamina (142 mg, 0,96 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas, se concentró, y fue purificada sobre Flashmaster II para obtener 125 mg 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}isonicotinamida con un rendimiento del 77 %.

Ejemplo 8: 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-[(2R)-2,3-dihidroxi]oxi}isonicotinamida:



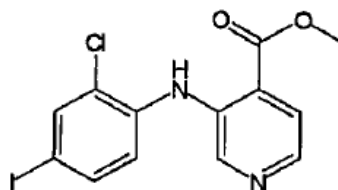
3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}isonicotinamida (100,00 mg, 0,198 mmol) de la reacción descrita anteriormente fue disuelto en ácido acético (1 ml), se calentó a 90° C durante 2 horas. La reacción fue monitorizada por HPLC. Después que se completara, el ácido acético fue eliminado y el crudo se purificó sobre Flashmaster II para obtener 40 mg (43 %) de 3-[(2-cloro 4-yodofenil)amino]-N-[(2R)-2,3-dihidroxi]oxi}isonicotinamida. LC/MS: [7,97 minutos; 464, 466 (M+1)]

Ejemplo 9: 3-[(2-metil-4-yodofenil)amino]-N-[(2R)-2,3-dihidroxi]oxi}isonicotinamida:

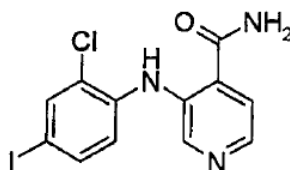


3-[(2-metil-4-yodofenil)amino]-N-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]oxi}isonicotinamida se sintetizó como 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-[(2R)-2,3-dihidroxi]oxi}isonicotinamida utilizando al Intermediario 3 en vez del intermediario 2. LC/MS: [7,36 min; 464, 445 (M+1)]

Ejemplo 10: Metil 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino] isonicotinato:



Se agitó el ácido carboxílico, Intermediario 2 (0,200 g, 0,534 mmol) y CDI (0,095 g, 0,586 mmol) en DMSO seco (5 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de color amarillo claro fue entonces tratada con metanol seco (0,5 mL) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (0,090 g, 0,591 mmol) y los contenidos fueron calentados a 50 °C. Después de 2 días, la solución amarillo oscuro fue vertida en agua y acetato de etilo. Las capas fueron separadas y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentró a un sólido amarillo (0,207 g, 100 %). LC/MS [8,20 min; 389 (M + 1)]

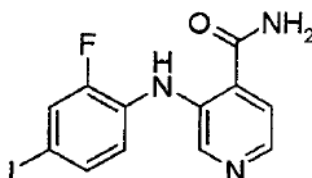
Ejemplo 11: 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:

5 Se sintetizó 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, que se explicó anteriormente, comenzando con 6 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 12 mmol de acetato de amonio. LC/MS [8,29 min; 374 (M + 1)]

Hidrohidrocloruro de 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida:

La amida de la entrada anterior (4,5 mmol) fue suspendida en agua (10 mL) y fue tratada con 1,0 N de HCl acuoso (9 mL). Los contenidos se agitaron durante 15 minutos, se enfriaron a 3 °C y se filtraron. El sólido amarillo verdoso se secó bajo alto vacío a 40 °C. LC/MS [8,29 min; 374 (base libre, M + 1)]

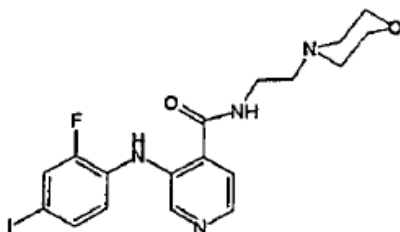
10 **Ejemplo 12: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:**



El 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el Método General 1, que se explicó anteriormente, comenzando con 8 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 16 mmol de acetato de amonio. LC/MS [7,27 min; 358 (M + 1)].

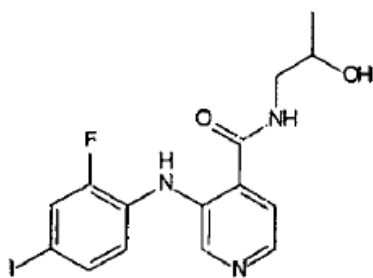
15 Hidrohidrocloruro de 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida:

La amida de la entrada anterior (4 mmol) fue suspendida en agua (12 mL) y fue tratada con 1,0 N de HCl (8 mL) acuoso. Los contenidos se agitaron durante 15 minutos, se enfriaron a 3 °C y se filtraron. El sólido amarillo verdoso se secó bajo alto vacío a 40 °C. LC/MS [7,26 min; 358 (base libre, M + 1)]

Ejemplo 13: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)isonicotinamida

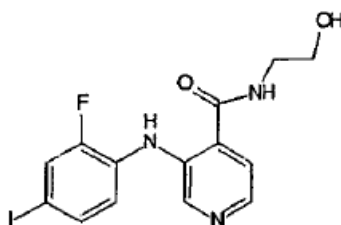
20 La 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, que se explicó anteriormente, comenzando con 0,35 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotínico (intermediario 1) y 0,50 mmol de 2-morfolin-4-il-etilamina LC/MS [1,74 min; 471 (M+1)].

25 **Ejemplo 14: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxi-propil)-isonicotinamida:**



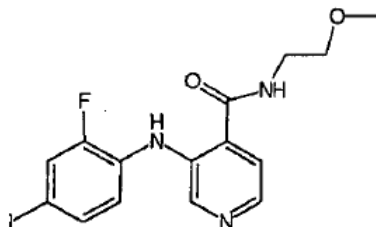
Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxi-propil)isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,45 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,62 mmol de 2-aminoisopropanol. LC/MS [5,11 min; 416 (M + 1)]

5 **Ejemplo 15: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-isonicotinamida:**



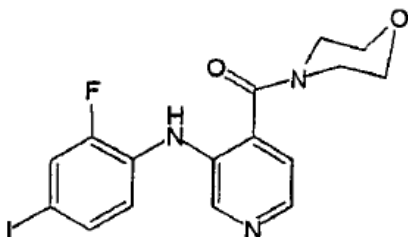
Se sintetizó 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,39 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,50 mmol de etanolamina. LC/MS [3,42 min; 402 (M+1)]

10 **Ejemplo 16: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-metoxi-etil)-isonicotinamida**

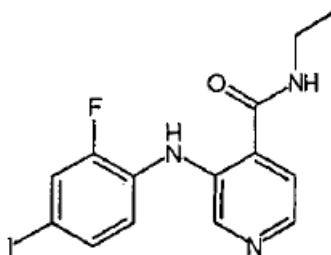


Se sintetizó 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,45 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,60 mmol de 2-metoxi-etilamina. LC/MS [3,42 min; 402 (M+1)]

15 **Ejemplo 17: [3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-piridin-4-il]-morfolin-4-il-metanona**

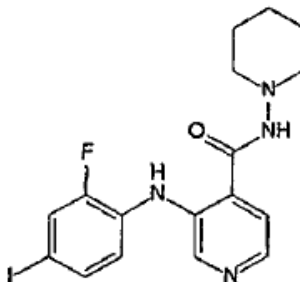


Se sintetizó 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-piridin-4-il]-morfolin-4-il-metanona de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,36 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,47 mmol de morfolina. LC/MS [7,67 min; 428 (M+1)].

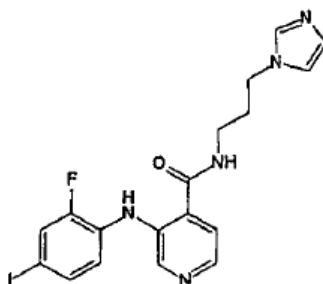
Ejemplo 18: N-etil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida:

5 Se sintetizó N-etil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,34 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,48 mmol de monoetilamina.

LC/MS [5,96 min; 386 (M + 1)]

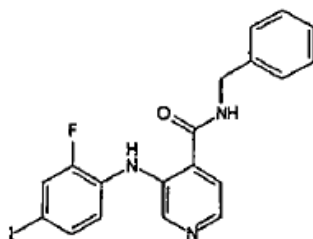
Ejemplo 19: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-piperidin-1-ilisonicotinamida:

10 Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-piperidin-1-ilisonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,47 mmol de piperidin-1-ilamina. LC/MS [8,81 min; 441 (M + 1)]

Ejemplo 20: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]isonicotinamida:

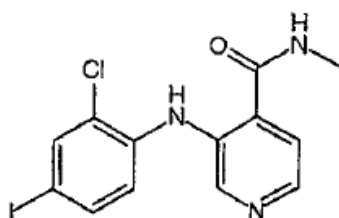
15 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,40 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,60 mmol de 3-imidazol-1-il-propilamina. LC/MS [4,82 min; 466 (M + 1)]

Ejemplo 21: N-bencil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida:



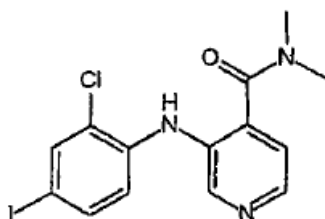
Se sintetizó N-bencil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,3 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,45 mmol de bencilamina. LC/MS [7,55 min; 448 (M + 1)]

5 **Ejemplo 22: 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-metilisonicotinamida:**



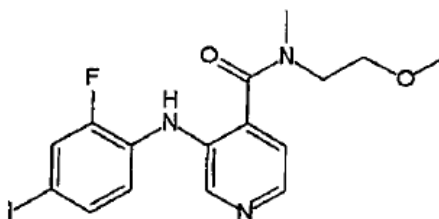
Se sintetizó 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-metilisonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,32 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,43 mmol de monometilamina. LC/MS [9,23 min; 389 (M + 1)]

10 **Ejemplo 23: 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-dimetilisonicotinamida**



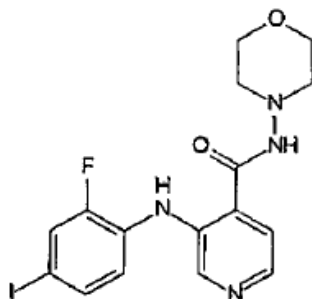
Se sintetizó 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-dimetilisonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,40 mmol de dimetilamina. LC/MS [8,38 min; 402,7 (M + 1)]

15 **Ejemplo 24: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-metoxietil)-N-metilisonicotinamida:**



Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-metoxietil)-N-metilisonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,42 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,57 mmol de (2-metoxi-etil)-dimetil-amina. LC/MS [7,84 min; 430 (M + 1)]

Ejemplo 25: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-morfolin-4-ilisonicotin-amida:

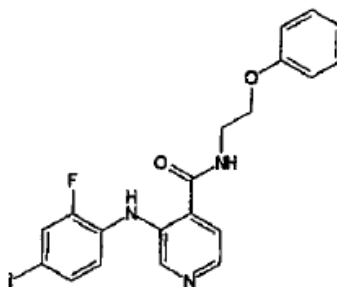


5

Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-morfolin-4-ilisonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,5 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,81 mmol de morfolin-4-ilamina.

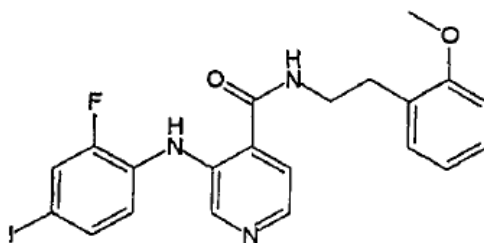
LC/MS [8,25 min; 443 (M + 1)]

10 **Ejemplo 26: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-fenoxietil)-isonicotinamida:**



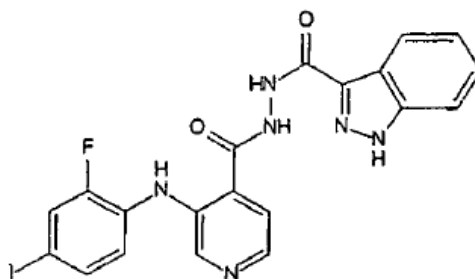
Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-fenoxietil)isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,32 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,45 mmol de 2-fenoxietilamina. LC/MS [10,10 min; 478 (M + 1)]

15 **Ejemplo 27: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[2-(2-metoxifenil)etil]isonicotinamida:**



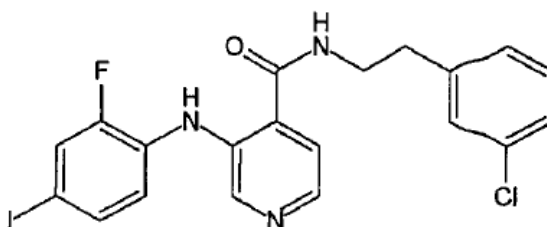
Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[2-(2-metoxifenil)etil]isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,54 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,81 mmol de 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina. LC/MS [10,19 min; 492 (M + 1)]

20 **Ejemplo 28: N'-[3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonico tinoil]-1H-indazola-3-carbohidracida:**



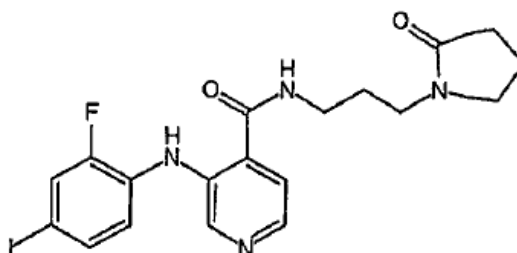
5 Se sintetizó N'-3-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino] isonicotinoil)-1H-indazole-3-carbohidracida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,32 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-iodofenil) amino] isonicotínico (intermediario 1) y 0,47 mmol de hidracida del ácido 1H-indazole-carboxílico. LC/MS [9,14 min; 517 (M + 1)]

Ejemplo 29: N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:



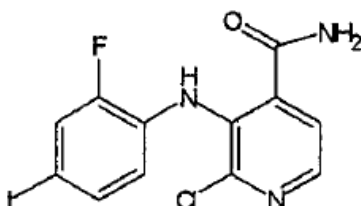
10 Se sintetizó N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,5 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,75 mmol de 2-(3-clorofenil)etilamina. LC/MS [10,47 min; 496 (M + 1)]

Ejemplo 30: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]isonicotinamida:



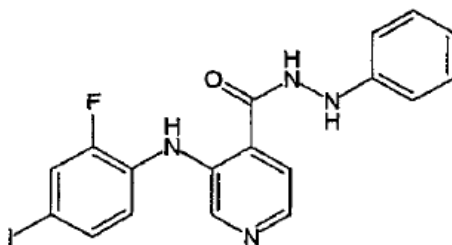
15 Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,6 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,85 mmol de 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona. LC/MS [8,70 min; 483 (M + 1)] .

Ejemplo 31: 2-Cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida



Se sintetizó 2-Cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,2 mmol de ácido 2-Cloro-3-(2fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico y 0,5 mmol de acetato de amonio. LC/MS [8,61 min; 392 (M+1)].

Ejemplo 32: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-fenilisonicotinohidracida:

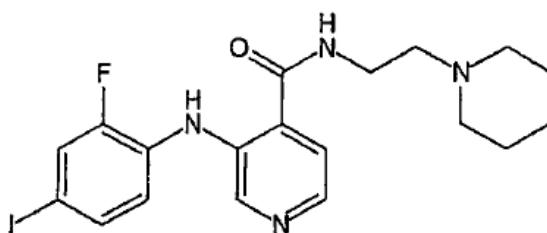


5

Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-fenilisonicotinohidracida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,45 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,7 mmol de fenilhidracina.

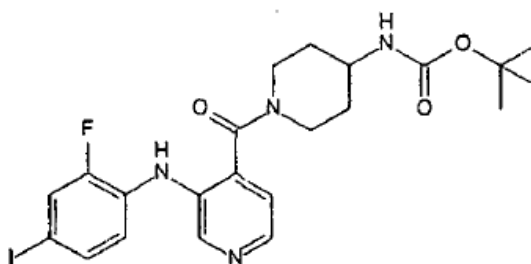
LC/MS [9,52 min; 449 (M + 1)]

Ejemplo 33: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-piperidin-1-iletíl)isonicotinamida:



Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-piperidin-1-iletíl)isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 2,5 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 4,0 mmol de 2-piperidin-1-iletilamina. LC/MS [5,40 min; 469 (M + 1)]

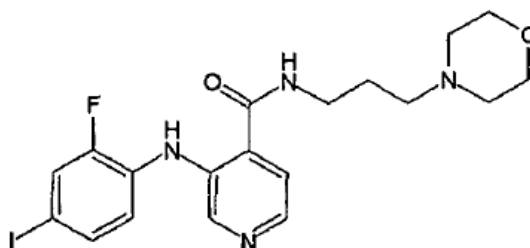
Ejemplo 34: tert-butil(1-{3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinoil}-piperidin-4-il)carbamato:



Se sintetizó tert-butil(1-{3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinoil}piperidin-4-il)carbamato de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 2,4 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 4,0 mmol de éster de tert-butil del ácido piperidin-4-il-carbámico. LC/MS [9,47 min; 541 (M + 1)]

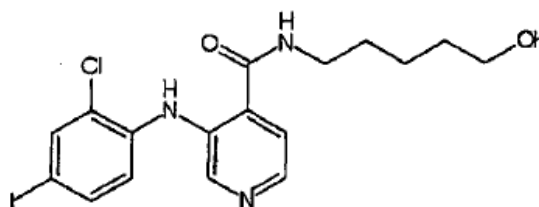
20

Ejemplo 35: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)isonicotinamida:



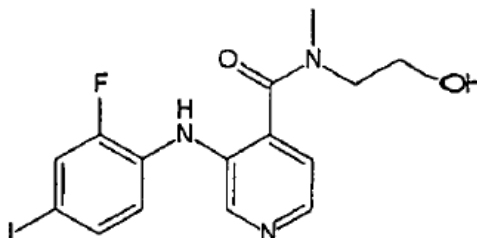
5 Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(3-morfolin-4-ilpropil)isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 1,0 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 1,6 mmol de 3-morfolin-4-il-propilamina. LC/MS [4,66 min; 485 (M + 1)]

Ejemplo 36: 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-N-(5-hidroxi-pentil)-isonicotinamida:



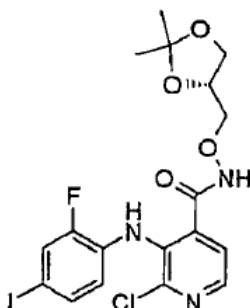
10 Se sintetizó 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-N-(5-hidroxi-pentil)-isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,40 mmol de 5-aminopentan-1-ol. LC/MS [9,33 min; 461 (M + 1)]

Ejemplo 37: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxi-etil metil)-isonicotinamida:



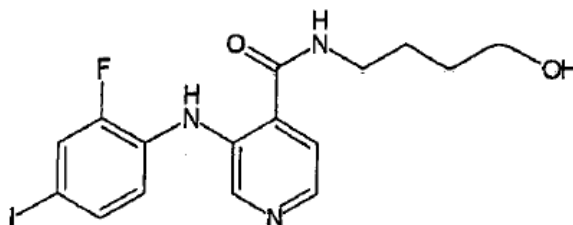
15 Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxi-etilmetil)-isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,4 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,6 mmol de 2-metilamino-etanol. LC/MS [6,47 min; 416 (M + 1)]

Ejemplo 38: 2-Cloro-N-[[4R]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-Isonicotinamida:



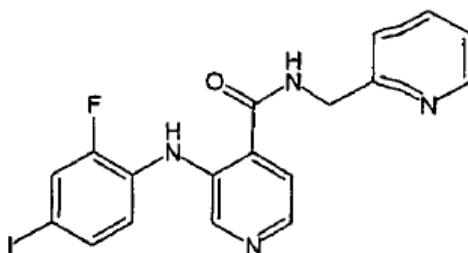
Se sintetizó 2-Cloro-N-[[4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,2 mmol de ácido 2-cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico y 0,3 mmol de O-[[4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-hidroxilamina. LC/MS [9,19 min; 522 (M+1)].

5 **Ejemplo 39: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(4-hidroxi-butil)-isonicotinamida:**



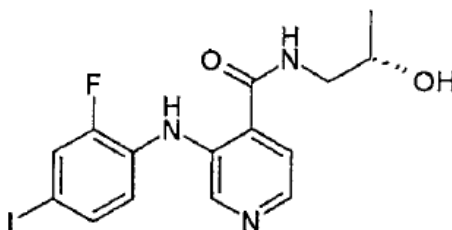
Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(4-hidroxi-butil)isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,5 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,63 mmol de 4-hidroxi-butilamina. LC/MS [8,42 min; 430 (M + 1)]

10 **Ejemplo 40: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(piridin-2-ilmetil)-isonicotinamida:**



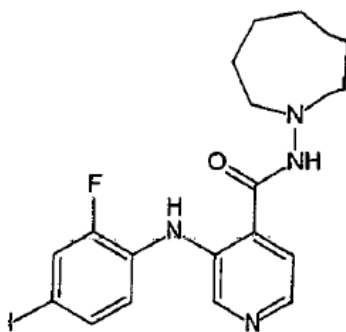
Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(piridin-2-ilmetil)isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,46 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,78 mmol de piridina-2-metilamina. LC/MS [8,33 min; 449 (M + 1)]

15 **Ejemplo 41: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxi-propil]isonicotinamida:**



Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxi-propil]isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,3 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,4 mmol de 2-(R)hidroxipropilamina. LC/MS [8,40 min; 416 (M + 1)]

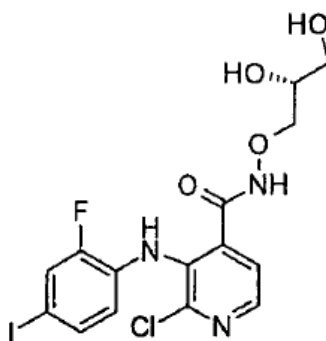
20 **Ejemplo 42: N-azepan-1-il-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida:**



Se sintetizó N-azepan-1-il-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,45 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 6,2 mmol de azepan-1-ilamina.

5 LC/MS [8,99 min; 455 (M + 1)]

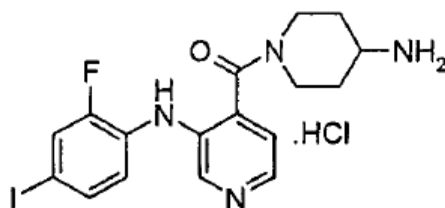
Ejemplo 43: 2-Cloro-N-[(2R)-2,3-dihidroxi-propoxi]-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-isonicotinamida



La desprotección de 2-Cloro-N-[[4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-isonicotinamida con 50:50 de mezcla de TFA/diclorometano a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener el producto deseado. Purificación por fase inversa LC/MS [7,94 min; 482 (M + 1)].

10

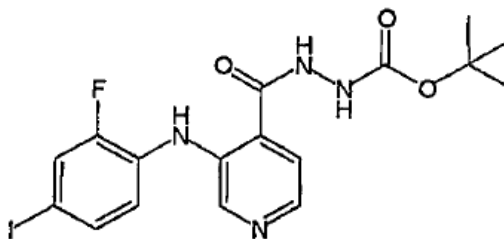
Ejemplo 44: hidrohloruro de 4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonilo]-N-(2-fluoro-4-yodofenil)piridin-3-amina:



15

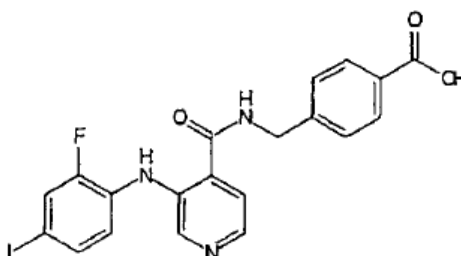
Se sintetizó 4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonilo]-N-(2-fluoro-4-yodofenil)piridin-3-amina a partir de tert-butil(1-{3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinilo}piperidin-4-il) carbamato (descrito más adelante) mediante la desprotección del grupo Boc con TFA/DCM: 0,33 mmol de tert-butil(1-{3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinilo}piperidin-4-il)carbamato fue disuelto en 4 ml de 50:50 mezcla de TFA/diclorometano. Después de 2 horas de agitar a temperatura ambiente los volátiles fueron extraídos y el residuo fue re-disuelto en 2 ml de metanol. Se agregó 1,0 N de HCl en dietileter y el producto se precipitó. LC/MS [2,01 min; 441 (base libre, M + 1)]

Ejemplo 45: carboxilato de tert-butil 2-{3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinilo}hidracina:



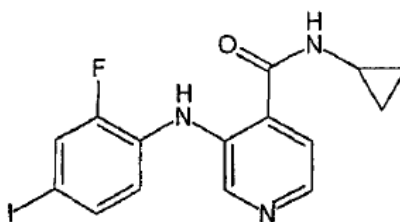
5 Se sintetizó carboxilato de tert-butil 2-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinoil)hidracina de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 3 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotínico (intermediario 1) y 5 mmol de tert-butiléster del ácido hidrazin carboxílico. LC/MS [9,37 min; 473 (M + 1)]

Ejemplo 46: ácido 4-[(3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinoil)-amino]metil]benzoico:



10 Se sintetizó ácido 4-[(3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinoil)amino]metil]benzoico de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,3 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino] isonicotínico (intermediario 1) y 0,45 mmol de ácido 4-aminometilbenzoico. LC/MS [9,25 min; 492 (M + 1)]

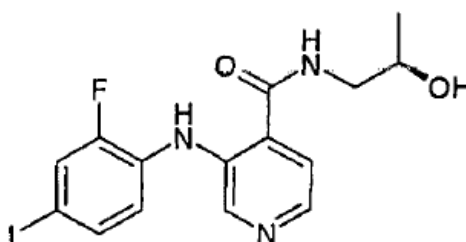
Ejemplo 47: N-ciclopropil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida:



15 Se sintetizó N-ciclopropil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,2 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,23 mmol de ciclopropilamina.

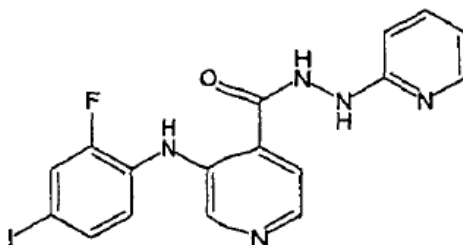
LC/MS [8,78 min; 398 (M + 1)]

Ejemplo 48: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[(2R)-2-hidroxi-propil]isonicotinamida:



Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 2 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 3 mmol de 2-(R)hidroxiopropilamina LC/MS [8,33 min; 416 (M + 1)]

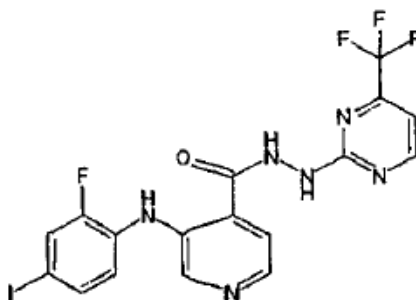
Ejemplo 49: hidracida de 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-piridin-2-ilisonicotino:



5

Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-piridin-2-ilisonicotinohidracida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,5 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,8 mmol de piridin-2-il-hidracina. LC/MS [6,90 min; 450 (M + 1)]

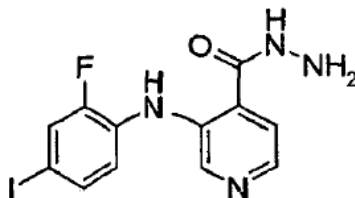
Ejemplo 50: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-[4-(trifluoro metil)pirimidin-2il]isonicotinohidracida:



10

Se sintetizó 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]isonicotinohidracida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,4 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,6 mmol de 4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-hidracina. LC/MS [9,38 min; 519 (M + 1)]

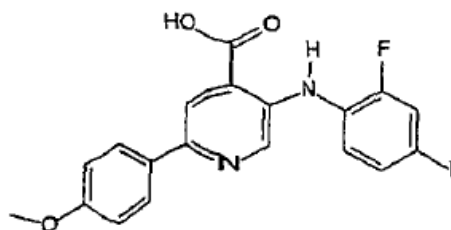
Ejemplo 51: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotino-hidracida:



Se sintetizó hidrohloruro de 2-{3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotino-hidracida desde carboxilato de tert-butil 2-{3-[(2-fluoro odofenil)amino]iso-nicotinoil} hidracina (descrito anteriormente) mediante la desprotección del grupo Boc bajo condiciones ácidas (50:50 TFA/DCM). LC/MS [7,11 min; 373 (base libre, M + 1)]

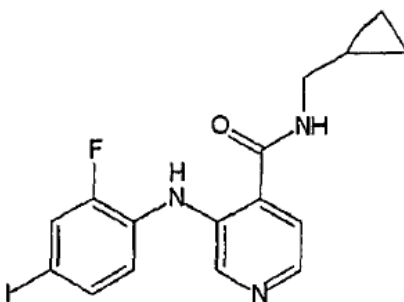
Ejemplo 52: ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-(4-metoxifenil)isonicotínico:

20



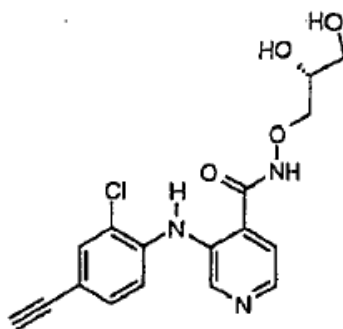
Se sintetizó ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-(4-metoxifenil)isonicotínico de acuerdo con el Método General 5, definido anteriormente. Primero se sintetizó 5-Fluoro-2-(4-metoxifenil)piridina comenzando con 1,0 g (5,68 mmol) de 2-bromo-5-fluoropiridina y bromuro de p-metoxi fenilmagnesio (13,7 ml, 0,5 M en THF, 6,82 mmol) en la presencia de 0,66 g (0,57 mmol) de Complejo Pd tetrakis (trifenilfosfina). Producción : 766 mg, 66 %. Entonces se sintetizó el ácido 5-fluoro-2-(4-metoxifenil)isonicotínico a partir de 765 mg (3,76 mmol) de 5-fluoro-2-(4-metoxifenil)piridina, butillitio (1,8 ml, 2,50 M en THF, 4,52 mmol) y hielo seco. Producción: 450 mg, 48 %. El ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-(4-metoxifenil) isonicotínico fue entonces sintetizado con 2,37 mmol de 2-fluoro-4-yodoanilina y por 1,82 mmol de ácido 5-fluoro-2-(4-metoxifenil)isonicotínico tal como fue descrito en el Método General 5. LC/MS.[9,52 minutos, 465 (M + 1)]

Ejemplo 53: N-(ciclopropilmetil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]-isonicotinamida:



Se sintetizó N-(ciclopropilmetil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotinamida de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,2 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,23 mmol de ciclopropilmetilamina. LC/MS [9,79 min; 412 (M + 1)]

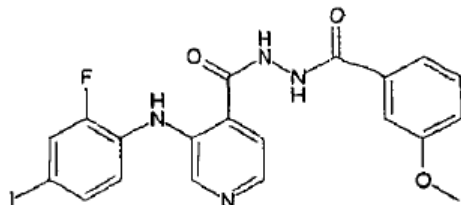
Ejemplo 54: 3-(2-Cloro-4-etinil-fenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)isonicotinamida



0,43 mmol de 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]oxi]isonicotinamida (síntesis descrita anteriormente), 0,02 mmol de diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II), 0,03 mmol de yoduro de cobre (I) fueron disueltos y DMF y TEA. 0,93 mmol de trimetilsilacetileno se agregó a la solución agitada, y la mezcla resultante color naranja se agitó vigorosamente durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente fue entonces extraído bajo presión reducida y el residuo fue diluido con EtOAc, se lavó con agua (2X) y salmuera saturada (2X). Los orgánicos fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados, y luego se concentraron bajo presión reducida para obtener un sólido marrón, que fue entonces disuelto en metanol. Se agregó 3,10 mmol de CsF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego fue agitada durante 16 horas, la solución se concentró, captada en EtOAc, y luego la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue sometido a

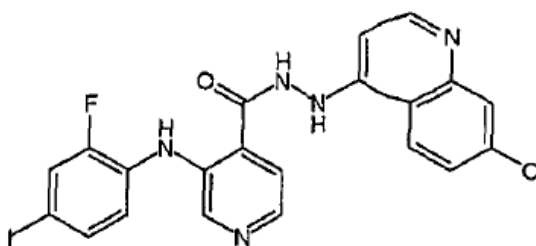
cromatografía de columna (Flashmaster) sobre gel de sílice utilizando EtOAc/MeOH (0-100 %) para obtener el producto deseado. LC/MS [5,29 min; 362 (M + 1)]

Ejemplo 55: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-(3-metoxibenzoil)isonicotinohidracida:



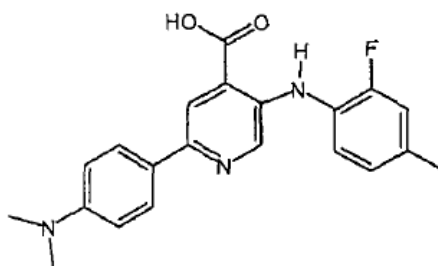
- 5 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-(3-metoxibenzoil) isonicotinohidracida fue sintetizada de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,4 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino] isonicotínico (intermediario 1) y 0,55 mmol de 3-metoxi-benzohidracida. LC/MS [9,23 min; 507 (M + 1)]

Ejemplo 56: N'-(7-cloroquinolin-4-il)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-isonicotino-hidracida:



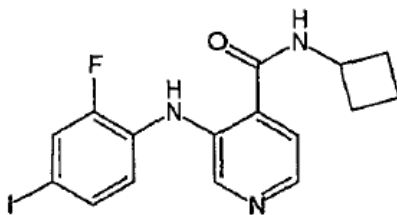
- 10 N'-(7-cloroquinolin-4-il)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotino-hidracida fue sintetizada de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,33 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,50 mmol de 7-cloroquinolin-4-il-hidracina. LC/MS [7,69 min; 534 (M + 1)]

15 **Ejemplo 57: ácido 2-[4-(dimetilamino)fenil]-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-isonicotínico**



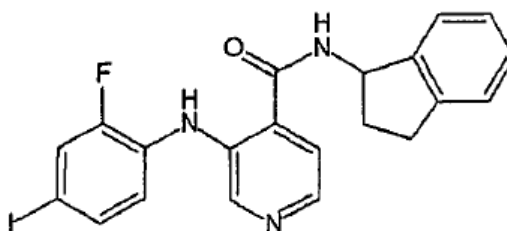
- 20 El ácido 2-[4-(dimetilamino)fenil]-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico se sintetizó de acuerdo con el Método General 5, explicado anteriormente. Primero se sintetizó 4-(5-fluoropiridin-2-il)-N,N-dimetilanilina comenzando con 5,68 mmol de 2-bromo-5-fluoropiridina y bromuro de 4-(N,N-dimetil)anilina (6,82 mmol) en la presencia de 0,66g (0,57 mmol) de complejo Pd tetrakis (trifenil-fosfina). Producción: 650 mg, 59 %. Entonces se sintetizó el ácido 2-[4-(dimetilamino)fenil]-5-fluoroisonicotínico a partir de 2,66 mmol de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-N,N-dimetilanilina, butilitio (17,3 mmol) y hielo seco. Producción: 460 mg, 66 %. El ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-(4-metoxifenil)isonicotínico fue entonces sintetizado con 1,25 mmol de 2-fluoro-4-yodoanilina y por 0,96 mmol de ácido 2-[4-(dimetilamino)fenil]-5-fluoroisonicotínico tal como fue descrito en el Método General 5. LC/MS: [8,86 minutos, 478 (M+1)]
- 25

Ejemplo 58: N-ciclobutil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida:



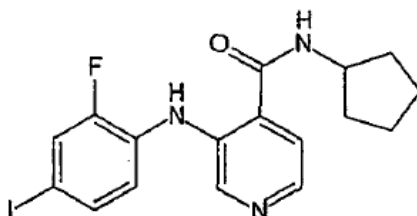
N-(ciclobutil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,34 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,42 mmol de ciclobutilamina. LC/MS [9,86 min; 412 (M + 1)]

5 **Ejemplo 59: N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:**



N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,43 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,57 mmol de indanilamina. LC/MS [10,69 min; 474 (M + 1)]

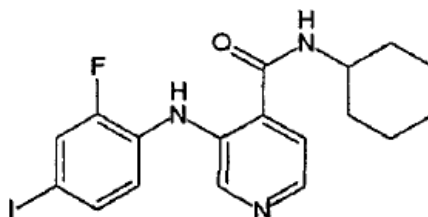
10 **Ejemplo 60: N-ciclopentil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:**



N-ciclopentil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,45 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,57 mmol de ciclopentilamina.

15 LC/MS [9,55 min; 426 (M + 1)]

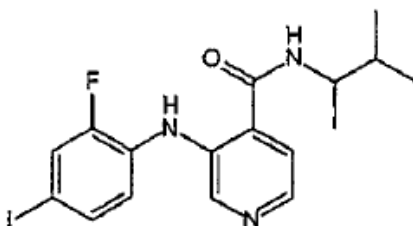
Ejemplo 61: N-ciclohexil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:



N-ciclohexil-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,33 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,42 mmol de ciclohexilamina.

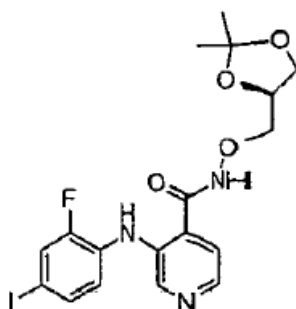
LC/MS [10,52 min; 440 (M + 1)]

5 **Ejemplo 62: N-(1,2-dimetilpropil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-isonicotinamida:**



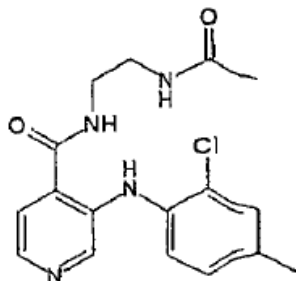
N-(1,2-dimetilpropil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,4 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,6 mmol de 2,3-dimetil butilamina. LC/MS [10,32 min; 428 (M + 1)]

10 **Ejemplo 63: N-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:**



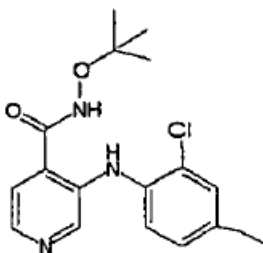
N-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida se sintetizó como su isómero N-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida. LC/MS. [8,94 min; 488 (M + 1)]

15 **Ejemplo 64: N-(2-Acetilamino-etil)-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida**



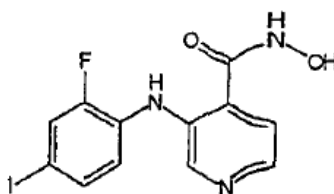
N-(2-Acetilamino-etil)-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,32 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,44 mmol N-(2-amino-etil)-acetamida. LC/MS [8,38 min; 459 (M + 1)]

20 **Ejemplo 65: tertbutil éster del ácido 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-piridina-4-carbonilo]-carbámico:**



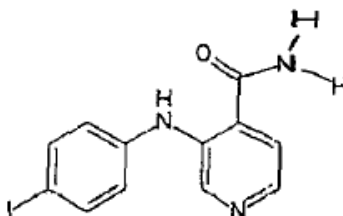
5 El tertbutil éster del ácido 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-piridina-4-carbonilo]-carbámico Se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,6 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,8 mmol de tertbutil éster del ácido carbámico. LC/MS [9,69 min; 445,8 (M + 1)]

Ejemplo 66: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-hidroxiisonicotinamida:



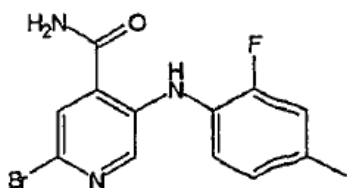
10 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-hidroxiisonicotin-amida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,31 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,6 mmol de hidroxilamina. LC/MS [7,37 min; 374 (M + 1)]

Ejemplo 67: 3-(4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:



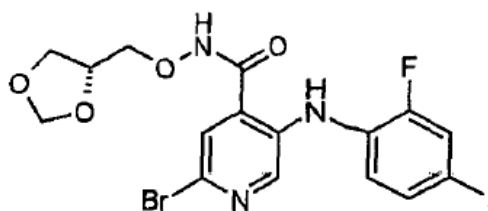
15 3-(4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,2 mmol de ácido 3-(4-yodofenil)aminonicotínico y 0,4 mmol de acetato de amonio. LC/MS [5,03 min; 340 (M + 1)]

Ejemplo 68: 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:



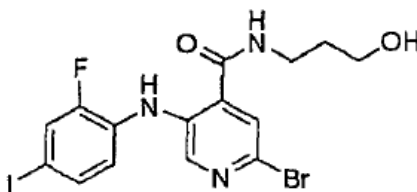
La Síntesis de 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida fue descrita bajo el Método General 3,

20 **Ejemplo 69: 2-bromo-N-[[[4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:**



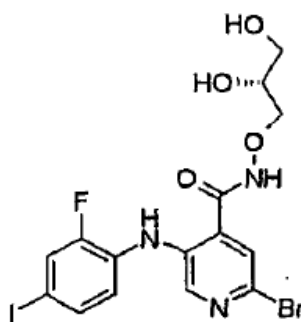
5 2-bromo-N-([(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida se sintetizó como se ha descrito en el Método General 3: a una solución de ácido 2-bromo-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (145,0 mg, 0,33 mmol) en DMF (1,5 ml) se le agregó 1,1'-carbonilobis(1H-imidazola) (60 mg, 0,36 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 6 horas. Entonces se agregó, O-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]hidroxilamina (125 mg, 0,83 mmol), y se agitó durante toda la noche. La reacción de la mezcla fue vertida en agua (10 ml). Fue extraída con EtOAc(3 X 15 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 15 ml), y se secó sobre MgSO₄. El disolvente fue evaporado, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (Hex:EtOAc=3:1) para obtener 104mg (55 %) de 2-bromo-N-([(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)-amino] isonicotinamida. LC/MS: 10,43 minutos, 566, 568,

Ejemplo 70: 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-hidroxi-propil)isonicotinamida



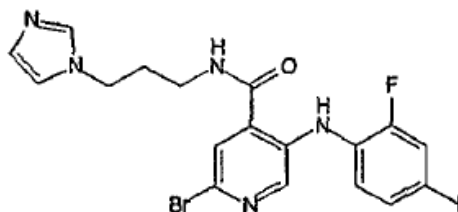
15 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-hidroxi-propil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el Método General 3, comenzando con 145 mg (0,33 mmol) de ácido 2-bromo-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico y 62 mg (0,82 mmol) de 3-Amino-propan-1-ol. LC/MS: [9,15 minutos, 494, 496]

Ejemplo 71: 2-Bromo-N-(2,4-dihidroxi-butoxi)-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)isonicotinamida:



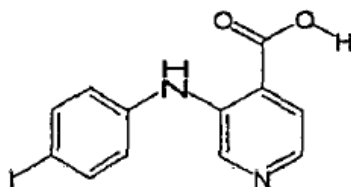
20 2-Bromo-N-(2,4-dihidroxi-butoxi)-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó como fue descrito en el Método General 3: a una solución de 2-bromo-N-([(4R)-2,2dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi)-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-isonicotinamida (100,0mg, 0,18 mmol) en diclorometano (1 ml) se le agregó ácido trifluoracético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se monitorizó mediante TLC (Hex:EtOAc=1:1 y conteniendo TEA). Al completar, los volátiles se evaporaron, y el residuo fue disuelto en diclorometano, se lavó con un 5 % de NaHCO₃ acuoso para obtener un precipitado. El residuo fue filtrado, se lavó con agua, y se secó para obtener 53 mg (56 %) de 2-Bromo-N-(2,4-dihidroxi-butoxi)-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida. LC/MS: [8,76 minutos, 541 (M+1)]

Ejemplo 72: 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-imidazol-1-il-propil)isonicotinamida:



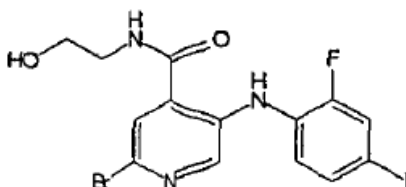
5 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-imidazol-1-il-propil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el Método General 3, comenzando con 145 mg (0,33 mmol) de ácido 2-bromo-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico y 103 mg (0,83 mmol) de 3-Imidazol-1-ilpropilamina. Producción: 55 mg, 30 %. LC/MS: [7,31 minutos, 545 (M+1)]

Ejemplo comparativo 73: ácido 3-(4-yodo-fenilamino)-isonicotínico



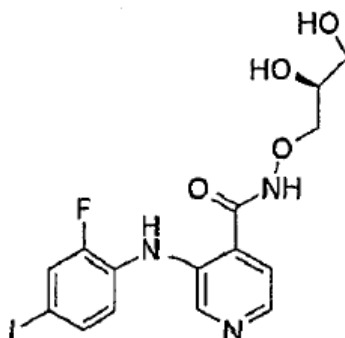
10 El ácido 3-(4-yodo-fenilamino)-isonicotínico se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1 y como Intermediario 1 haciendo reaccionar 1,4 mmol de 4-yodoanilina con 2,8 mmol de ácido 2-fluoro-isonicotínico. LC/MS [6,29 min; 341(M+1)].

Ejemplo 74: 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)isonicotinamida:



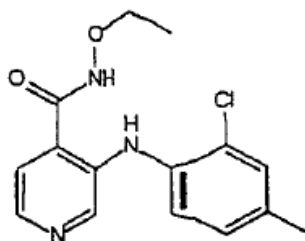
15 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el Método General 3, comenzando con 145 mg (0,33 mmol) de ácido 2-bromo-5-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico 51 mg (0,83 mmol) de 2-amino-etanol. LC/MS: [8,98 minutos, 480, 482]

Ejemplo 75: N-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]oxi]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotin-amida:



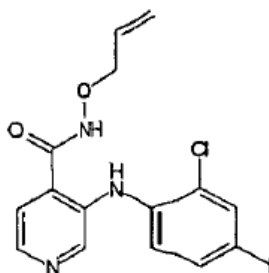
- 5 N-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida (0,162 g, 0,332 mmol) fue suspendida en diclorometano (4 mL) y entonces fue tratada con ácido trifluoroacético (4 mL). La solución amarillo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se concentró, fue re-disuelta en metanol (10 mL) y se concentró nuevamente. El residuo fue entonces ubicado en acetato de etilo (15 mL) y salmuera (20 mL) y se ajustó el pH entre 6 y 7 con 2 N de NaOH acuoso. Las capas fueron separadas y los orgánicos se lavaron con salmuera (25 mL), se concentró a un aceite amarillo y se situó bajo alto vacío durante 3 horas para obtener el diol como un semi-sólido amarillo (0,118 g, 80 %). LC/MS [7,11 min; 448 (M + 1)]

Ejemplo 76: N-etoxi-3-(4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:



- 10 N-etoxi-3-(4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,40 mmol de O-etil-hidroxilamina. LC/MS [9,14 min; 418 (M + 1)]

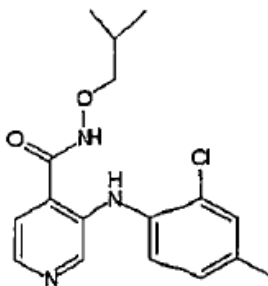
Ejemplo 77: N-allyloxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:



- 15 N-allyloxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,20 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,36 mmol de O-allyl-hidroxilamina.

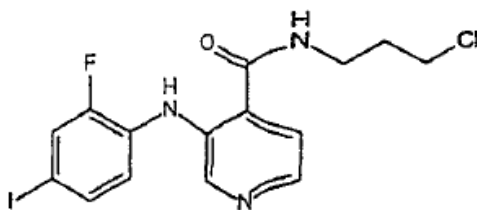
LC/MS [9,30 min; 430 (M + 1)]

Ejemplo 78: N-isopropoxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:



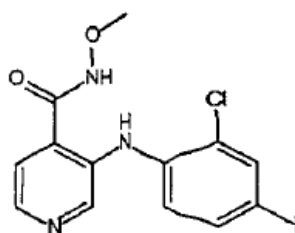
- 20 N-isopropoxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,42 mmol de O-Isobutil-hidroxilamina. LC/MS [10,06 min; 446 (M + 1)]

Ejemplo 79: N-(3-cloropropil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)-amino]isonicotinamida:



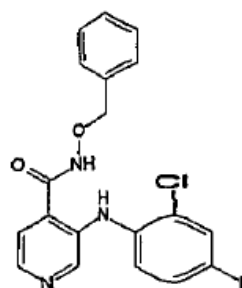
N-(3-cloropropil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 1 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 1,3 mmol de 3cloropropilamina. LC/MS [9,24 min; 434 (M + 1)]

5 **Ejemplo 80: N-metoxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:**



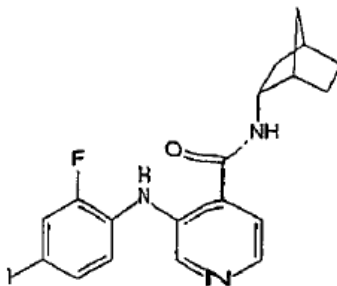
N-metoxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,42 mmol de O-metilhidroxilamina. LC/MS [8,75 min; 404 (M + 1)]

10 **Ejemplo 81: N-Benciloxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:**



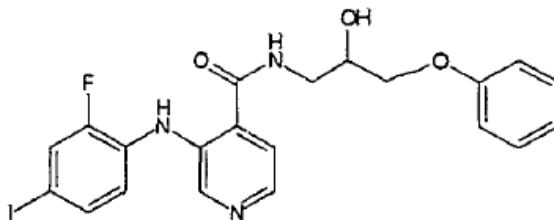
N-Benciloxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,25 mmol de ácido 3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 2) y 0,36 mmol de O-metilhidroxilamina. LC/MS [10,01min; 480 (M + 1)]

15 **Ejemplo 82: N-biciclo[2,2,1]hept-2-il-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida:**



N-biciclo[2,2,1]hept-2-il-3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,31 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,45 mmol de Biciclo[2,2,1]hept-2-ilamina. LC/MS [10,01 min; 452 (M + 1)]

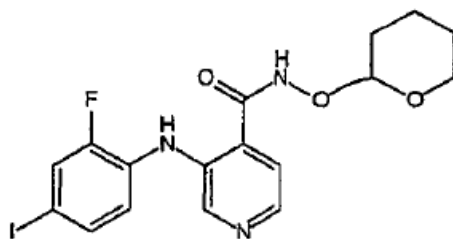
Ejemplo 83: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxi-fenoxipropil)isonicotinamida:



5

3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxifenoxi-propil)isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,34 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,45 mmol de 2-hidroxifenoxipropilamina. LC/MS [9,53 min; 508 (M + 1)]

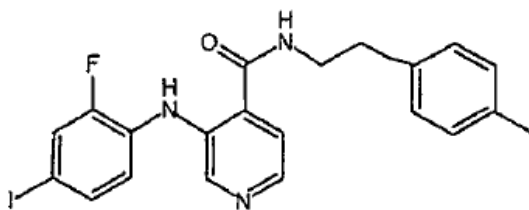
Ejemplo 84: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)isonicotin-amida:



10

3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)isonicotin-amida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,4 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,52 mmol de O-(tetrahidro-piran-2-il)-hidroxilamina. LC/MS [9,07 min; 458 (M + 1)]

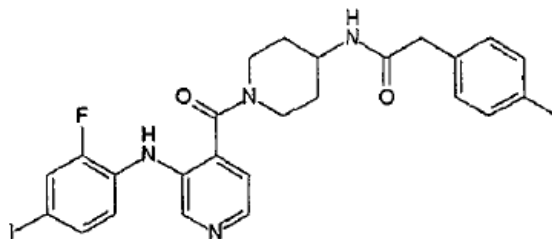
Ejemplo 85: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[2-(4-metil-fenil)etil]isonicotinamida:



Ejemplo 86: N-(1-{3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicoti noil}piperidin-4-il)-2-(4-metilfenil)acetamida:

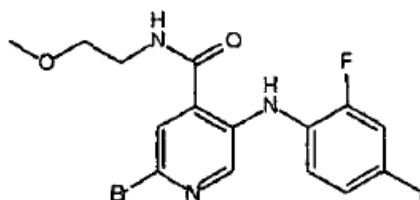
20

3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[2-(4-metilfenil)etil]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,54 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,62 mmol de 2-(4-metilfenil) etilamina. LC/MS [10,25 min; 476 (M + 1)]



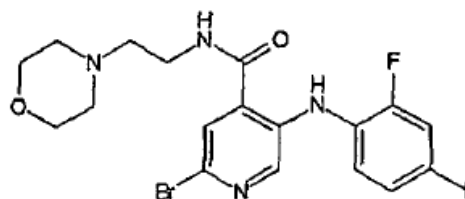
- 5 Una mezcla de ácido p-tolil acético (0,027 g, 0,180 mmol) y CDI (0,036 g, 0,222 mmol) en DMSO seco (2 mL) fue calentada a 50 °C durante 2 horas antes de adicionarle hidrocloreto de 4-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonilo]-N-(2-fluoro-4-yodofenil) piridin-3-amina (descrito anteriormente) (0,052 g, 0,109 mmol). Los contenidos entonces se agitaron a temperatura ambiente. Después de 6 horas, el HPLC indicó casi una reacción completa. Los contenidos fueron vertidos en agua (30 mL) y extraídos con acetato de etilo (30 mL). Los orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a un aceite amarillo. El aceite se secó adicionalmente bajo alto vacío durante 2 horas a 40 °C para obtener el producto deseado como un semi-sólido amarillo (0,068 g, 0,119 mmol, 66 %). LC/MS [8,92 min; 573 (M + 1)]

10 **Ejemplo 87: 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-metoxi-etil)isonicotinamida:**



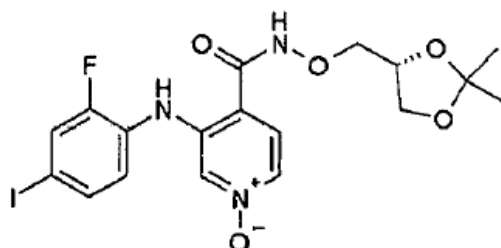
2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-metoxi-etil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el Método General 3, comenzando con 145 mg (0,33 mmol) de ácido 2-bromo-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico y 51 mg (0,83 mmol) de 2-amino-etanol. Producción: 88 mg, 55 %. LC/MS: [9,55 minutos, m/z: 495 (M+1)]

15 **Ejemplo 88: 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)isonicotinamida:**



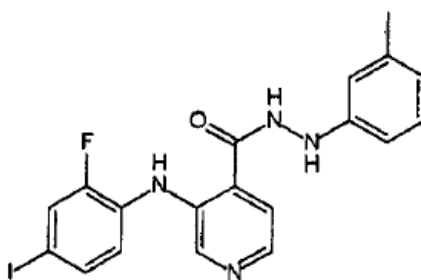
2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el Método General 3 comenzando con 145 mg (0,33 mmol) de ácido 2-bromo-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico y 108 mg (0,83 mmol) de 2-morfolin-4-iletilamina. Producción: 95 mg, 52 %. LC/MS: [7,08 minutos, 550, 552 (M+1)]

20 **Ejemplo 89: N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-oxi-isonicotinamida:**



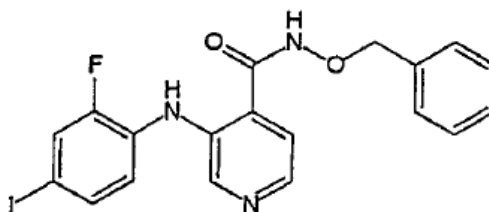
- 5 N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxiisonicotinamida se sintetizó como se ha descrito en el Método General 2: a una solución de ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxi-isonicotínico (110 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,2 ml) se agregó 1,1'-carbonilobis(1H-imidazola) (52,45mg ,0,32 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 6 horas. Entonces se agregó, O-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil] hidroxilamina (109 mg ,0,74 mmol), y la mezcla se agitó durante toda la noche. Entonces, fue vertida en agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 X 15 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 15 ml), y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice para obtener 75 mg (51 %) de N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxiisonicotin-amida. LC/MS: [8,54 minutos, 504 (M+1)]

- 10 **Ejemplo 90: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-(3-metilfenil)isonicotinohidracida:**



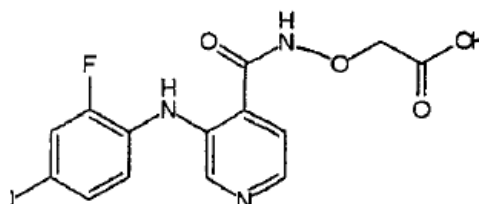
3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-(3-metilfenil)isonicotinohidracida: se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,44 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,63 mmol de 3-metilfenilhidracina. LC/MS [6,05 min; 463 (M + 1)]

- 15 **Ejemplo 91: N-(benciloxi)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida:**



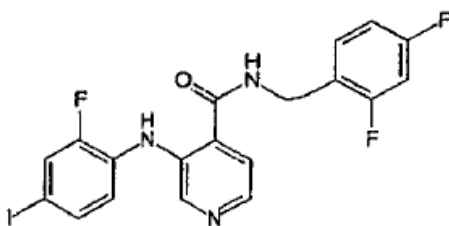
N-(benciloxi)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,5 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,72 mmol de O-bencilhidroxilamina. LC/MS [9,50 min; 464 (M + 1)]

- 20 **Ejemplo 92: ácido [({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinoil)amino]oxi]acético:**



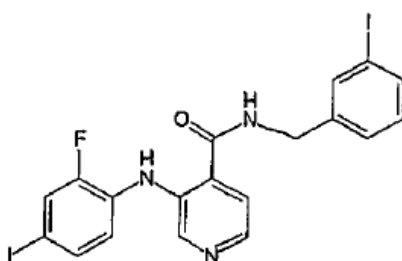
El ácido [({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]iso-nicotinoil)amino]oxi]acético se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,3 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,51 mmol de ácido aminoxi-acético. LC/MS [5,21 min; 432 (M + 1)]

- 25 **Ejemplo 93: N-(2,4-difluorobencil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]-isonicotinamida:**



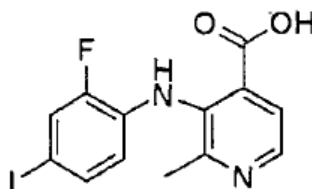
N-(2,4-difluorobenzil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,33 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,49 mmol de 2,4-difluorobencilamina. LC/MS [6,28 min; 484 (M + 1)]

5 **Ejemplo 94: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(3-yodobencil) isonicotin-amida:**



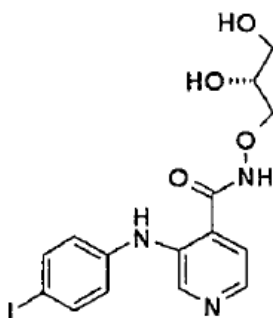
3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(3-yodobencil)isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,23 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,43 mmol de 3-yodobencilamina. LC/MS [6,37 min; 574 (M + 1)]

10 **Ejemplo comparativo 95: ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-isonicotínico**



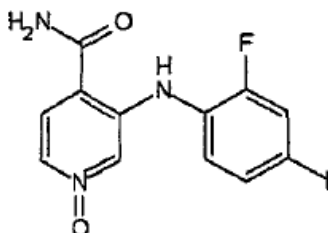
El ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-isonicotínico se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1 y como Intermediario 1 haciendo reaccionar 2 mmol de 2-fluoro-4-yodoanilina con 3,4 mmol de ácido 2-fluoro-3-metil-isonicotínico. LC/MS [4,63 min; 373 (M+1)].

15 **Ejemplo 96: N-[[[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-3-(4-yodofenilamino)-isonicotinamida**



N-[[2,3-dihidroxi-propil]oxi]-3-(4-yodofenil-amino)-isonicotinamida se sintetizó de igual manera que el N-[[2,3-Dihidroxi-propil]oxi]-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida (descrito anteriormente). LC/MS [7,17 min; 430 (M + 1)]

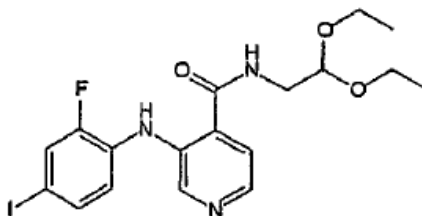
Ejemplo 97: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxi-isonicotinamida



5

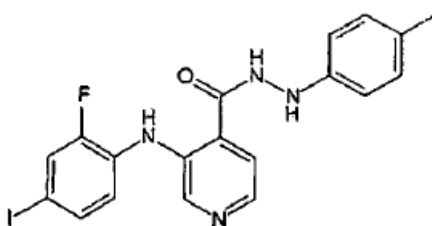
La Síntesis de 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxi-isonicotinamida fue descrita bajo el Método General 2.

Ejemplo 98: N-(2,2-dietoxietil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotinamida:



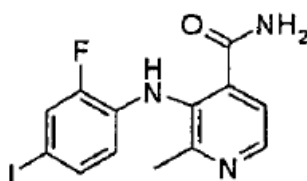
10 N-(2,2-dietoxietil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,33 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino] isonicotínico (intermediario 1) y 0,5 mmol de 2,2-dietoxi-etilamina. LC/MS [5,51 min; 474 (M + 1)]

Ejemplo 99: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-(4-metilfenil)isonicotinohidracida:

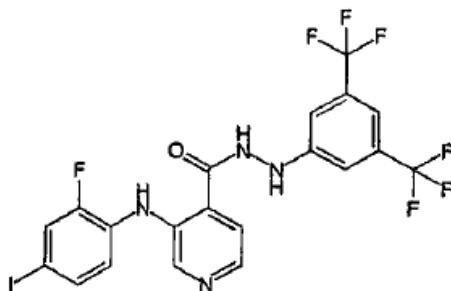


15 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N'-(4-metilfenil) isonicotinohidracida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,4 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,6 mmol de 4-metil-fenilhidracina. LC/MS [5,07 min; 463 (M + 1)]

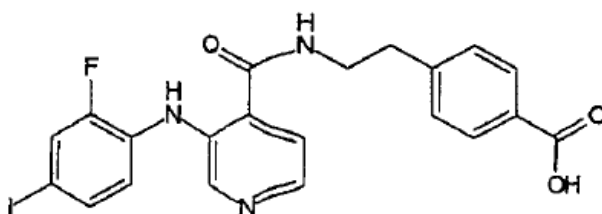
Ejemplo 100: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-isonicotinamida



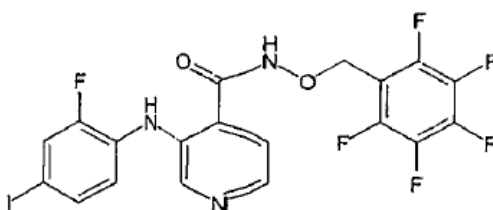
20 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,2 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]-2-metil-isonicotínico y 0,4 mmol de acetato de amonio. LC/MS [1,85 min; 372 (M+1)].

Ejemplo 101: N'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(2-fluoroyodofenil)amino]isonicotino-hidracida:

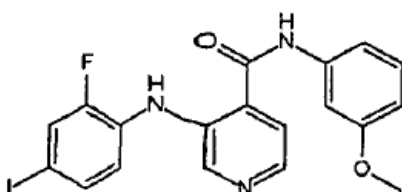
5 N'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(2-fluoroyodofenil) amino]isonicotino-hidracida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,37 mmol del ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,53 mmol de 3,5-ditrifluorometilbencilhidracina. LC/MS [6,47 min; 585 (M + 1)]

Ejemplo 102: ácido 4-[2-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinoil)amino)etil]benzoico:

10 El ácido 4-[2-({3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinoil)amino)etil]benzoico se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,66 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,83 mmol de ácido 4(2-etilamina)benzoico. LC/MS [6,10 min; 506 (M + 1)]

Ejemplo 103: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[(penta-fluorobencil)oxi]isonicotinamida:

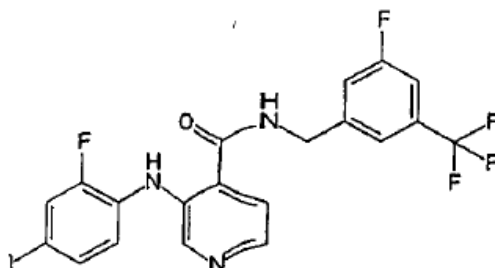
15 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(pentafluorobencil) oxi]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,32 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,43 mmol de O-pentafluorofenilmetil-hidroxilamina. LC/MS [6,50 min; 554 (M + 1)]

Ejemplo 104: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(3-metoxi-fenil)-isonicotinamida:

20

3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(3-metoxifenil) isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,31 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,46 mmol de 3-metoxianilina. LC/MS [6,40 min; 464 (M + 1)]

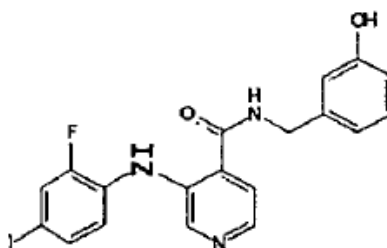
Ejemplo 105: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)encil]isonicotinamida:



5

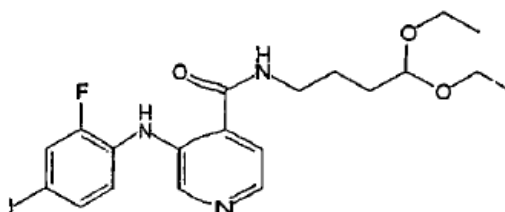
3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)encil]isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,25 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,37 mmol de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamina. LC/MS [6,51 min; 534 (M + 1)]

10 **Ejemplo 106: 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(3-hidroxibencil)-isonicotinamida:**



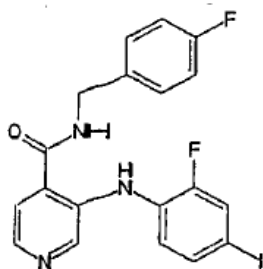
3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(3-hidroxibencil) isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,22 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,35 mmol de 3-hidroxibencilamina. LC/MS [6,01 min; 464 (M + 1)]

15 **Ejemplo 107: N-(4,4-dietoxibutil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]-isonicotinamida:**



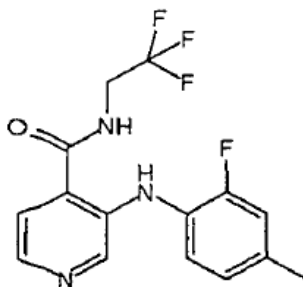
N-(2,2-dietoxibutil)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino] isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,45 mmol de 2,2dibutiloxi-etilamina. LC/MS [6,33 min; 502 (M + 1)]

20 **Ejemplo 108: N-(4-Fluoro-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida:**



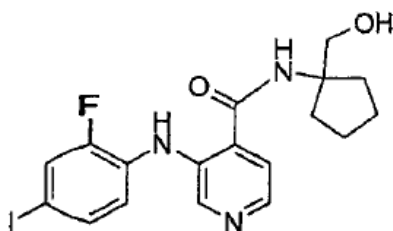
N-(4-Fluoro-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,25 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,33 mmol de 4-fluorobencilamina. LC/MS [6,99 min; 466 (M + 1)]

5 **Ejemplo 109: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)isonicotinamida:**



3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,45 mmol de 2,2,2-trifluoro-etilamina. LC/MS [6,73 min; 440 (M + 1)]

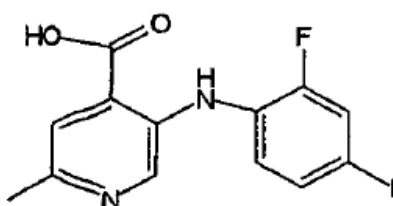
10 **Ejemplo 110: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-metil-ciclo-pentil)isonicotinamida:**



3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(1-hidroxi-metil-ciclo-pentil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,25 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,42 mmol de 1-amino-ciclo-pentil)-metanol. LC/MS [6,04 min; 456 (M+1)].

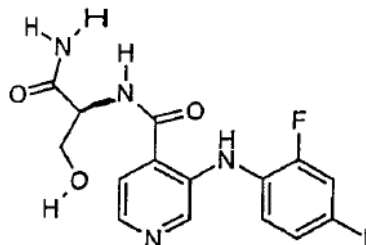
15

Ejemplo 111: ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilisonicotínico:



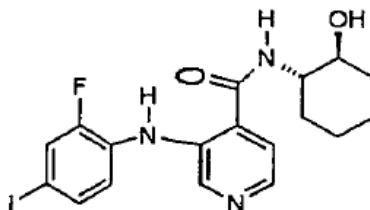
La Síntesis de ácido 5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-2-metilisonicotínico está descrita bajo el Método General 4.

Ejemplo 112: N-(1-(S)-Carbamoil-2-hidroxi-etil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)isonicotinamida:



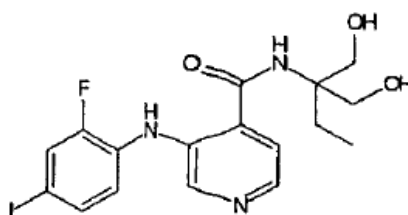
5 N-(1-(S)-Carbamoil-2-hidroxi-etil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,30 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,45 mmol de l-serinamida. LC/MS [5,09 min; 445 (M + 1)]

Ejemplo 113: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(trans-2-hidroxi-ciclohexil)isonicotinamida:



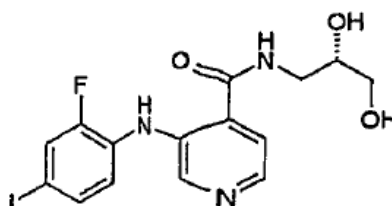
10 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(trans-2-hidroxi-ciclohexil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,27 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,40 mmol de trans-2-aminociclohexanol. LC/MS [6,40 (10min) min; 640 (M + 1)]

Ejemplo 114: N-(1,1-Bis-hidroxi-metil-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)isonicotin-amida:



15 N-(1,1-Bis-hidroxi-metil-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,33 mmol ácido de 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,47 mmol de 2-amino-2-etil-propano-1,3-diol. LC/MS [5,93 min; 460 (M + 1)]

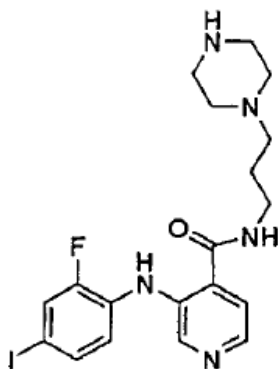
Ejemplo 115: N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)isonicotinamida:



20

N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,56 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,84 mmol de 2-amino-2-etil-propano-1,3-diol. LC/MS [5,41min; 432 (M + 1)]

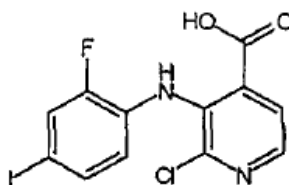
Ejemplo 116: 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenil-amino)-N-(3-piperazin-1-il-propil)isonicotinamida:



5

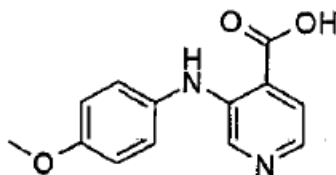
3-(2-Fluoro-4-yodo-fenil-amino)-N-(3-piperazin-1-il-propil)-isonicotinamida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Método General 1, explicado anteriormente, comenzando con 0,32 mmol de ácido 3-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]isonicotínico (intermediario 1) y 0,47 mmol de 2-piperazin-1-il-etilamina. LC/MS [5,02 min; 484 (M+1)].

10 **Ejemplo Comparativo 117: ácido 2-Cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-isonicotínico**



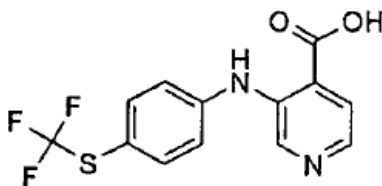
2-Cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenil-amino)-isonicotínico ácido se sintetizó como se explicó en el Método General 1 y de acuerdo con el procedimiento durante la Síntesis de intermediario la mediante la reacción de 4 mmol de ácido 2-metil-4-yodoanilina con 6 mmol 2-fluoro-3-cloro-isonicotínico. LC/MS [10,25 min; 390,9 (M-1)-ESI-].

15 **Ejemplo Comparativo 118: ácido 3-(4-Metoxi-fenil-amino)-isonicotínico**



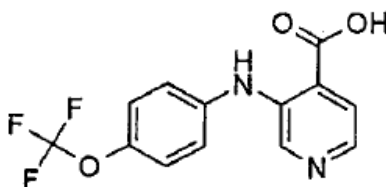
20 Se agregó ácido 3-Fluoro-isonicotínico (50mg, 0,354mmol) y p-anisidina (44mg, 0,354mmol) a 2ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -78°C. Se agregó LiHMDS (1M en THF, 1,24ml) y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó ácido clorhídrico (1M en metanol, 5ml) y los volátiles fueron extraídos en vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía preparativa RP para dar 11mg (45 μmol; 13 % de producción) del producto deseado puro. LC-MS (método V): ta = 1,82min; m/z [M+H]⁺ 245,

Ejemplo Comparativo 119: ácido 3-(4-Trifluorometilsulfanilo-fenil-amino)-isonicotínico



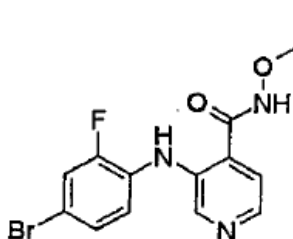
5 El ácido 3-Fluoro-isonicotínico (50mg, 0,354mmol) y 4-(trifluorometilto)anilina (68,5mg, 0,354mmol) se agregó a 2ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -78°C . Se agregó LiHMDS (1M en THF, 1,24ml) y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó ácido clorhídrico (1M en metanol, 5ml) los volátiles fueron eliminados en vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativo para dar 11,4mg (45 μmol ; 10 % de producción) del producto deseado puro. LC-MS (método V): $t_{\text{a}} = 3,09\text{min}$; m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 315.

Ejemplo comparativo 120: ácido 3-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-isonicotínico



10 El ácido 3-Fluoro-isonicotínico (50mg, 0,354mmol) y 4-(trifluorometoxi)anilina (62,8mg, 0,354mmol) se agregó a 2ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -78°C . Se agregó LiHMDS (1M en THF, 1,24ml) y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó ácido clorhídrico (1M en metanol, 5ml) y los volátiles fueron eliminados en vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativo para obtener 9,5mg (32 μmol ; 9 % de producción) del producto deseado puro. LC-MS (método V): $t_{\text{a}} = 2,69\text{min}$; m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 299.

Ejemplo 121: 3-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]-N-etoxi-isonicotinamida



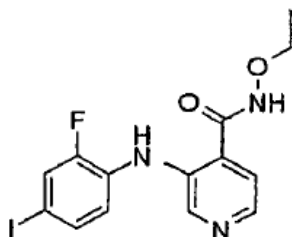
15 PASO 1: Síntesis de ácido 3-[(4-Bromo-2-fluoro)amino] isonicotínico.

20 El ácido 3-Fluoro-isonicotínico (1g, 7,09mmol) y 4-bromo-2-fluoroanilina (1,35g, 7,09mmol) se agregó a 10ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -78°C . Se agregó LiHMDS (1M en THF, 24,8ml) y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Hidrocloruro de amonio Sólido (2g) se agregó y después de 1 hora, la mezcla se filtró y se extrajeron los volátiles en vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando sílice C2-modificado y un gradiente de 0-12 % de metanol en DCM como eluyente para obtener 1,21g (3,89mmol; 55 % de producción) del producto deseado de ácido carboxílico puro.

25 PASO 2: El ácido 3-[(4-Bromo-2-fluoro)amino]isonicotínico del PASO 1 (300mg, 0,964mmol) fue disuelto en 6ml de DMF seco seguido por la adición de DIPEA (1,16mmol, 208 μl), PiBOP (1,16mmol, 602mg) e hidrocloruro de O-etilhidroxil-amina (1,93mmol, 188mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y los volátiles fueron eliminados en vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando gel de sílice y un gradiente de 0-5 % de metanol en DCM como eluyente para obtener 822mg de una mezcla del producto deseado y el producto derivado PiBop fosforamida. Una muestra de 215mg de la misma fue posteriormente purificada mediante RP-HPLC preparativo para obtener 23,3mg (65,5 μmol) del compuesto puro del título. LC-MS (método III): $t_{\text{a}} = 6,46\text{min}$; m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 354/356

30

Ejemplo 122: 3-[(4-yodo-2-fluorofenil)amino]-N-etoxiisonicotinamida

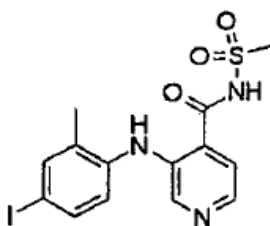


PASO 1: Síntesis del ácido 3-[(4-yodo-2-fluoro)amino]isonicotínico.

5 Se agregó 3-Fluoro-isonicotínico ácido (1g, 7,09mmol) y 4-yodo-2-fluoroanilina (1,68g, 7,09mmol) a 10ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -78°C . Se agregó LiHMDS (1M en THF, 24,8ml) y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Hidrocloruro de amonio sólido (2g) se agregó y después de 1 hora la mezcla se filtró y se extrajeron los volátiles en vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando Sílice modificado C2 y un gradiente de 0-12 % de metanol en DCM como eluyente para obtener 932mg (2,32mmol; 33 % de producción) de producto deseado ácido carboxílico puro.

10 PASO 2: El ácido 3-[(4-yodo-2-fluoro)amino]isonicotínico desde el PASO 1 (200mg, 0,559mmol) fue disuelto en 4ml de DMF seco seguido por adición de DIPEA (0,671mmol, 121 μl), PiBOP (0,371mmol, 350mg) e hidrocloreuro de O-etilhidroxi lamina (1,12mmol, 110mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se extrajeron los volátiles en vacío. El material crudo se purificó mediante RP-HPLC preparativo para obtener 113mg (282mmol; 50 % de producción) del compuesto puro del título. LC-MS (método III): $t_{\text{a}} = 7,03\text{min}$; m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+} 402$.

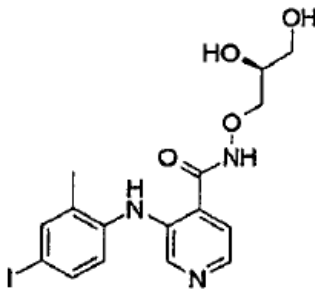
Ejemplo 123: N-[3-(4-yodo-2-metil-fenil-amino)-piridina-4-carbonilo]metanosulfonamida



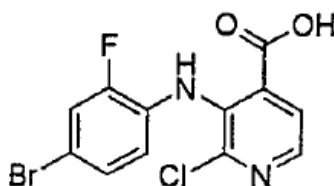
15 El ácido 3-[(4-yodo-2-metilfenil)amino]isonicotínico (Ejemplo 3) (50mg, 0,141mmol) fue disuelto en 4ml de THF seco seguido por la adición de 1,1'-carbonilodiimidazol (CDI) (0,311mmol, 50mg), metanosulfonamida (0,169mmol, 16,1mg) y DBU (0,169mmol, 26mg). La mezcla se agitó durante 16h a 40°C y se extrajeron los volátiles en vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativo para obtener 20,3mg (47 μmol ; 33 % producción) del producto deseado puro. LC-MS (método III): $t_{\text{a}} = 2,74\text{min}$; m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+} 432$.

20

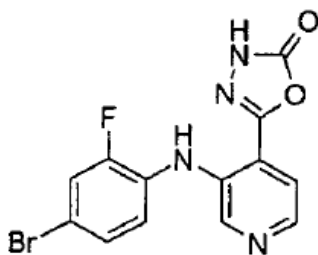
Ejemplo 124: N-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(4-yodo-2-metil-fenil-amino)isonicotinamida



25 El compuesto del título se sintetizó mediante el procedimiento tal como se describió en el Ejemplo 119 utilizando O-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina como un bloque de construcción. LC-MS (método III): $t_{\text{a}} = 3,22\text{min}$; m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+} 444$,

Ejemplo 125: ácido 3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-2-cloro-isonicotínico

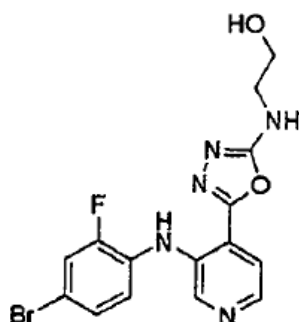
2-Cloro-3-fluoro-isonicotínico ácido (200mg, 1,14mmol) y 4-bromo-2-fluoroanilina (217mg, 1,14mmol) se agregó 5ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -78°C. Se agregó LiHMDS (1M en THF, 4,0ml) y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó hidrócloruro de amonio sólido (1g) y después de 1 hora la mezcla se filtró y se extrajeron los volátiles en vacío. El material crudo fue purificado mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de 0-12 % de metanol (que contenía un 0,5 % de ácido fórmico) en DCM como eluyente para obtener 213mg (0,617mmol; 54 % de producción) del producto puro deseado ácido carboxílico. LC-MS (método III): ta = 4,42min; m/z [M+H]⁺ 386/388.

10 Ejemplo 126: 5-[3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-piridin-4-il]-3H[1,3,4]oxadiazol-2-ona

PASO 1: Síntesis de hidracida de ácido 3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-isonicotínico.

El ácido 3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-isonicotínico (síntesis: ver Ejemplo 121 PASO 1) (1,5g, 4,82mmol) fue disuelto en DMF seco (30ml), se agregó N-t-butoxicarbonilhidracida (1,27g, 9,64mmol), ByBOP (3,26g, 6,27mmol) y DIPEA (2,52ml, 14,5mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 14 horas. Los volátiles fueron evaporados, el residuo fue re-disuelto en acetato de etilo y se lavó consecutivamente con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Los volátiles fueron evaporados y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de 0-10 % de metanol en DCM como eluyente. La hidracida protegida por Boc fue tratada con 4N de HCl en dioxano (40ml) a temperatura ambiente durante 14 horas y se extrajeron los volátiles bajo presión reducida para obtener 1,51g (4,66mmol) de la hidracida cruda.

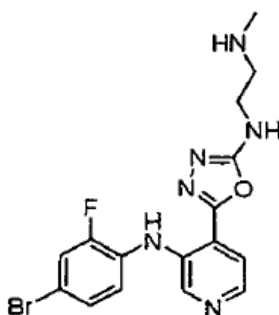
PASO 2: El material derivado desde el PASO 1 fue disuelto en DMF, DIPEA (1,14ml, 6,52mmol) y 1,1'-carbonilodimidazola (CDI, 945mg, 5,83mmol) fue agregado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Los volátiles fueron evaporados y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de 30-80 % etilacetato en ciclohexano para obtener 888mg (2,53mmol, 52 % de producción, 2 PASOS) del compuesto del título. LC-MS (método V): ta = 3,27min; m/z [M+H]⁺ 351/353.

Ejemplo 127: 2-{5-[3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-piridin-4-il][1,3,4]oxadiazol-2-ilamino}-etanol

PASO 1: 5-[3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-piridin-4-il]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona (Ejemplo 19, 100mg, 0,277mmol) fue disuelto en etanol (4ml), se agregó etanolamina (85mg, 1,38mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 160°C en un horno microondas. Se extrajeron los volátiles para suministrar el compuesto crudo, que fue usado en el próximo paso.

5 PASO 2: Se agregó diclorometano seco (10ml) al producto derivado desde el PASO 1, trifetilfosfina (113mg, 0,429mmol), trietilamina (58µl, 0,416mmol) y se agregó Tetrahidro-cloruro de carbono (107µl, 1,11mmol). La mezcla fue calentada a 100°C durante 10 minutos en un horno a microondas. Se extrajeron los volátiles y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativo para obtener 43mg (40 % de producción) del compuesto del título. LC-MS (método III): ta = 4,92min; m/z [M+H]⁺ 394/396.

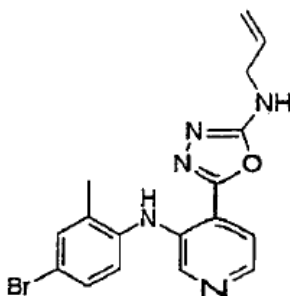
10 **Ejemplo 128: N-{5-[3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-piridin-4-il][1,3,4]oxadiazol-2-il}-N'-metil-etano-1,2-diamina**



15 PASO 1: 5-[3-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-piridin-4-il]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona (Ejemplo 19, 100mg, 0,277mmol) fue disuelto en etanol (3ml), se agregó t-butilester del ácido N-(2-aminoetil)-N-metilcarbámico (96mg, 0,554mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 150°C en un horno a microondas. Se extrajeron los volátiles para obtener el compuesto crudo, que fue utilizado en el próximo paso.

20 PASO 2: Diclorometano seco (5ml) se agregó al producto derivado desde el PASO 1 seguido por trifetilfosfina (113mg, 0,429mmol), trietilamina (58µl, 0,416mmol) y tetrahidrocloruro de carbono (107µl, 1,11mmol). La mezcla fue calentada a 100°C durante 20 minutos en un horno a microondas. Se extrajeron los volátiles y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativo para obtener 87mg (62 % de producción) del compuesto del título protegido por Boc. El material fue tratado con 4N de HCl en dioxano (4ml) durante 1 hora a temperatura ambiente y los volátiles fueron eliminados para obtener el compuesto puro del título. LC-MS (método V): ta = 1,94min; m/z [M+H]⁺ 407/409.

Ejemplo 129: [4-(5-Alilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-3-il]-(4-bromo-2-metil-fenil)-amina



25 PASO 1: El ácido 3-(4-Bromo-2-metil-fenilamino)-isonicotínico hidracida fue preparado desde el ácido 3-[(4-bromo-2-metilfenil)amino]isonicotínico (Ejemplo 2) mediante el procedimiento tal como fue descrito en el Ejemplo 126 PASO1.

30 PASO 2: El ácido 3-(4-Bromo-2-metil-fenilamino)-isonicotínico hidracida (0,426mmol) fue disuelto en 5ml de THF y fue tratado con alilisocianato (110mg, 0,852mmol) seguido por DIPEA (110mg, 0,852mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se extrajeron los volátiles para suministrar el compuesto crudo, el cual fue utilizado durante el próximo PASO.

PASO 3: El producto derivado desde el PASO 2 fue ciclizado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 PASO 2. LC-MS (método III): ta = 6,99min; m/z [M+H]⁺ 386/388.

Ensayo 1: MEK-1 ensayo de enzimas (LANCE-HTRF)

La actividad de los compuestos de la presente invención puede ser determinada mediante el siguiente procedimiento: La inhibición de la actividad de la quinasa MEK1 humana fue monitorizada con un ensayo homogéneo, basado en la fluorescencia. El ensayo usa transferencia de energía de resonancia por resolución temporal para hibridar para la fosforilación de ERK1 mediante MEK1. El ensayo es llevado a cabo a bajo volumen en placas de microtitulación de 96 pocillos. En un volumen total de 15 μ l, los compuestos son incubados con 100nM de MEK1, 15 μ M ATP, 300nM ERK2 empleando un tampón que contiene 20mM TRIS/HCl, 10 mM MgCl₂, 100 μ M NaVO₄, 1 mM DTT, y 0,005 % de Tween 20 (f 7,4). Después de dos horas, 5 nM Europium-anti-PI20 (Perkin Elmer) y 50nM Anti-GST-Alofococianina (CisBio) en tampón que contiene 50mM de EDTA y 0,05 % de BSA se agregaron y la reacción fue incubada durante una hora en la oscuridad. La fluorescencia de resolución temporal se midió utilizando un Analizador LjL (Dispositivos Moleculares) con una longitud de onda de excitación de 340 nm y una longitud de onda de emisión de 665 nm. La concentración final de DMSO es el 2 %. Para evaluar el potencial inhibidor de los compuestos, se determinaron los valores de IC₅₀.

En este ensayo los compuestos de la invención mostraron los IC₅₀ dentro de ciertos rangos. Los siguientes compuestos ejemplifican tal actividad donde "+" decir $1\mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 10\mu\text{M}$ y "++" $\text{IC}_{50} \leq 1\mu\text{M}$. Todos los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ensayo 2: Ensayos de Proliferación de células de Tumor (ATP Lite)

Las células de colon murino C26, de melanoma humano A375 y Mel5 o pancreático humano MiaPaCa-2 se colocaron en placas de en 96 pocillos blancas Corning (1500 células/pocillo para el C26, y 2000 células/pocillo para el A375, y el MiaPaCa-2) y cultivadas durante toda la noche a 37°C en un 5 % de CO₂. Los inhibidores fueron diluidos en serie en un 100% de DMSO y subsecuentemente agregados a las células para alcanzar una concentración final de 0,25 % de DMSO. Las células se incubaron durante 4 días en la presencia de los compuestos de prueba en medios de crecimiento de células (DMEM con un 10 % de suero fetal bovino, 2mM de glutamina durante C26, y MiaPaCa-2, y RPMI con un 10 % de suero fetal bovino, 2mM de glutamina para A375). La proliferación celular fue cuantificada utilizando el kit de ATP lite de proliferación celular (Packard). La inhibición de la proliferación celular se muestra en la Tabla 1. Las columnas 4-6 muestran la concentración de los compuestos requerida para inducir el 50 % de muerte celular (IC₅₀ en μ M) de las células endometriales humanas. Donde el signo "+" quiere decir $3\mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 10\mu\text{M}$ y "++" $\text{IC}_{50} \leq 3\mu\text{M}$ y "n.d." significa no determinado. Pocos compuestos fueron también probados en células Mel5 del melanoma humano. Los compuestos del Ejemplo #124 mostraron un IC₅₀ de "+", los compuestos del Ejemplo 4 mostraron un IC₅₀ de "+" y el compuesto del Ejemplo 5 mostró un IC₅₀ de "++".

Ensayo 3: Ensayo de Estabilidad Microsómica

Fueron probados los compuestos en su estabilidad en preparaciones microsómicas para el hígado en humanos, ratas y ratones (HLM, RLM y MLM respectivamente). A una concentración final de 3 μ M, los compuestos se incubaron a 37°C con 0,5 mg/ml de microsomas en el hígado humano, de ratas o ratones en un tampón que contenía 50 mM de fosfato, pH 7,4 y 2 mM de NADF. Microsomas de hígado humano agrupados o microsomas agrupados de hígado de ratas macho (Sprague Dawley) fueron obtenidos de NatuTec (Frankfurt, Alemania). Incubaciones sin NADF sirvieron como controles negativos. Las reacciones fueron detenidas después de 0, 15, 30, 45 o 60 minutos mediante la adición de acetonitrilo y los microsomas fueron pelletizados mediante centrifugación (10 minutos a 6200 x g). Los supernadantes fueron analizados mediante HPLC con respecto a la concentración del compuesto madre. Finalmente, se calculó la vida media de los compuestos con respecto a la preparación microsómica. Los resultados se muestran en la Tabla 2, En donde "+" significa $t_{1/2}$ de 1-30 minutos, "++" significa $t_{1/2}$ de 31-120 minutos y "+++" significa $t_{1/2}$ de >120 minutos.

Ensayo 4: Ensayo de Permeabilidad Caco-2

Se usaron células Caco-2 obtenidas del ATCC en el número de pasaje 27. Las células (número de pasaje 40-60) fueron sembradas en placas del Millipore Multiscreen Caco-2 o de los insertos Falcon HTS a 1×10^5 células/cm². Las células se cultivaron durante 20 días en DMEM y el medio fue cambiado cada dos o tres días. En el día 20 se llevó a cabo el estudio de la permeabilidad.

La permeabilidad fue estudiada mediante la aplicación del compuesto a la superficie apical de las monocapas de la célula y por la medición de la permeabilidad del compuesto en el compartimento baso-lateral. El experimento fue también llevado a cabo en dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Un tampón de Solución salina equilibrada de Hank (HBSS, por sus siglas en inglés) de pH 7,4 con 25mM de HEPES y 10mM de glucosa a 37°C fue utilizada como medio en los estudios de permeabilidad. Las Incubaciones fueron llevadas a cabo en una atmósfera del 5 % de CO₂ con una humedad relativa del 95 %.

Las mono-capas fueron preparadas enjuagando dos veces tanto la superficie baso-lateral como apical con HBSS a 37°C. Las células fueron entonces incubadas con HBSS tanto en el compartimento apical como en el baso-lateral durante 40 minutos para estabilizar los parámetros fisiológicos.

5 El HBSS fue entonces eliminado del compartimento apical y reemplazado con soluciones dosificadas del compuesto de prueba. Las soluciones fueron hechas mediante la dilución de 10mM de DMSO concentrado con HBSS para obtener una concentración final del compuesto de prueba de 10µM (concentración final de DMSO ajustada al 1 %). El marcador de integridad fluorescente amarillo lucifer fue también incluido en la dosis de la solución. Se realizaron estándares analíticos de las soluciones dosificadas. La permeabilidad del compuesto de prueba se evaluó en 10 duplicado. Se ejecutaron en cada placa compuestos de características conocidas de permeabilidad a modo de controles.

15 Los insertos de los compartimientos apicales fueron entonces ubicados en placas 'complementarias' que contenían HBSS fresco. Para los experimentos baso-laterales a apical (B-A) el experimento fue iniciado reemplazando el tampón en los insertos ubicándolos, entonces, en placas complementarias que contenían soluciones dosificadas. A los 120 minutos la placa complementaria fue eliminada y las muestras apicales y baso-laterales diluidas para su análisis mediante LC-MS/MS (el compartimento del donante fue también muestreado para permitir la determinación de la concentración inicial después de que haya ocurrido la unión no-específica).

Análisis

20 La integridad de las mono-capas a lo largo del experimento es controlada mediante la monitorización de la permeabilidad del amarillo lucifer utilizando el análisis fluorimétrico. La permeabilidad del amarillo Lucifer resultó baja si las monocapas no habían sido dañadas. Los compuestos de prueba y de control fueron cuantificados mediante análisis de casete LC-MS/MS utilizando una calibración de 5-puntos con la dilución apropiada de las muestras. Si el amarillo lucifer Papps estuviera por encima del límite QC en más de un pocillo por compuesto de prueba, el compuesto era sometido a prueba nuevamente

25 El coeficiente de permeabilidad para cada uno de los compuestos (P_{app}) fue calculado a partir de la siguiente ecuación:

$$P_{app} = [dQ/dt]/[C_0 \times A]$$

Donde dQ/dt es la tasa de permeabilidad del fármaco a través de la células, C_0 es la concentración del compartimento del donante en el momento cero y A es el área de la célula monocapa. C_0 es obtenido del análisis del compartimento del donante al final del periodo de incubación.

30 Los compuestos de prueba fueron agrupados en bajo, medio o alto potencial de absorción en base a la comparación con los compuestos de control, que tienen absorción humana conocida.

Adicionalmente, la permeabilidad fue estudiada en ambas direcciones a través de las células, y se informó sobre un índice de asimetría de datos de media A-B y B-A. Esto se derivó de:

$$P_{app} (B-A)/P_{app} (A-B)$$

35 Los resultados se muestran en la Tabla 2, En donde "+" significa un caco A-B y el valor de caco B-A de 1-10 y "++"significa un caco A-B y el valor de caco B-A de 11-100.

Tabla 1: Resultados de ensayos de enzimas MEK y ensayos de la proliferación de células tumorales

Ejemplo #	Inhibición MEK	IC50[µM] 26	IC50[µM] A375	IC50[µM] Miapaca
1*)	++			
2*)	++			
3*)	++			
4	++		++	n.d.
5	++	+	++	n.d.

ES 2 444 866 T3

(continuación)

Ejemplo #	Inhibición MEK	IC50[μM] 26	IC50[μM] A375	IC50[μM] Miapaca
6	+			
7	++	++	++	++
8	++	++	++	++
9	++	+	++	n.d.
10	++	+	++	++
11	++	++	++	++
12	++	++	++	++
13	++	++	++	++
14	++	++	++	++
15	++	++	++	++
16	++	++	++	++
17	++	++	++	++
18	++	++	++	++
19	++	+	++	++
20	++	++	++	++
21	++	+	++	+
22	++	++	++	++
23	++	++	++	++
24	++	++	++	++
25	++	++	++	++
26	++	+	++	+
27	++	+	+	+
28	++	+	++	+
29	++	+	++	+
30	++	++	++	++
31	++	++	++	++
32	++	++	++	++
33	++	++	++	++
34	++	+	++	+
35	++	++	++	++
36	++	++	++	++
37	++	n.d.	n.d.	n.d.
38	+	n.d.	n.d.	n.d.
39	++	++	++	++
40	++	+	++	+
41	++	++	++	++
42	++	+	++	+

ES 2 444 866 T3

(continuación)

Ejemplo #	Inhibición MEK	IC50[μ M] 26	IC50[μ M] A375	IC50[μ M] Miapaca
43	++	+	++	+
44	++	+	++	+
45	++	+	++	+
46	++	+	++	+
47	++	++	++	++
48	++	++	++	++
49	++	++	++	++
50	++	+	++	+
51	++	+	++	++
52	+	n.d.	n.d.	n.d.
53	++	++	++	++
54	+		+	
55	++	+	++	+
56	+	+	++	+
57	+	n.d.	n.d.	n.d.
58	++	++	++	++
59	+	n.d.	n.d.	n.d.
60	++	++	++	++
61	++		+	
62	++	+	++	
63	++		++	
64	++	+	++	+
65	++	+	++	+
66	++		++	
67	++	++	++	++
68	++	++	++	++
69	++	+	++	
70	++	++	++	++
71	++	+	++	+
72	++	+	++	+
73*)	++			
74	++	+	++	+
75	++	++	++	++
76	++	+	++	+
77	++	+	++	+
78	++	+	++	
79	++	++	++	++

ES 2 444 866 T3

(continuación)

Ejemplo #	Inhibición MEK	IC50[μ M] 26	IC50[μ M] A375	IC50[μ M] Miapaca
80	++		++	+
81	++	+	++	+
82	++	+	++	+
83	++	++	++	++
84	++	+	++	
85	++	+	++	+
86	++	+	++	+
87	++		++	+
88	++	+	+	+
89	+	n.d.	n.d.	n.d.
90	++	++	++	++
91	++	+	++	+
92	++	+	++	+
93	++	+	++	+
94	++		+	
95*)	++			
96	++	++	++	++
97	++	++	++	++
98	++	+	++	+
99	++	+	++	+
100	++	+	++	+
101	++	+	++	+
102	++	+	++	+
103	++	n.d.	n.d.	n.d.
104	++	n.d.	n.d.	n.d.
105	++	n.d.	n.d.	n.d.
106	++	n.d.	n.d.	n.d.
107	++	n.d.	n.d.	n.d.
108	++	n.d.	n.d.	n.d.
109	++	n.d.	n.d.	n.d.
110	++	n.d.	n.d.	n.d.
111*)	++	n.d.	n.d.	n.d.
112	++	n.d.	n.d.	n.d.
113	++	n.d.	n.d.	n.d.
114	++	n.d.	n.d.	n.d.
115	++	n.d.	n.d.	n.d.
116	++	n.d.	n.d.	n.d.

(continuación)

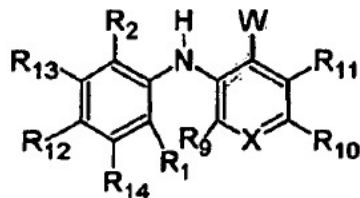
Ejemplo #	Inhibición MEK	IC50[μ M] 26	IC50[μ M] A375	IC50[μ M] Miapaca
117*)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
118*)	+	n.d.	n.d.	n.d.
119*)	+	n.d.	n.d.	n.d.
120*)		n.d.	n.d.	n.d.
121	++	n.d.	n.d.	n.d.
122		n.d.	n.d.	n.d.
123	++	n.d.	n.d.	n.d.
124	++	+	n.d.	n.d.
125*)	++	n.d.	n.d.	n.d.
126	+	n.d.	n.d.	n.d.
127		n.d.	n.d.	n.d.
128	++	n.d.	n.d.	n.d.
129	++	n.d.	n.d.	n.d.
*) Ejemplo Comparativo				

Tabla 2: Resultados de los Ensayos de Permeabilidad caco-2 y Ensayos de Estabilidad Microsómica

Ejemplo #	HLM $t_{1/2}$ [min]	RLM $t_{1/2}$ [min]	MLM $t_{1/2}$ [min]	Caco A-B	Caco B-A
4	++	++	n.d.	n.d.	n.d.
9	+++	+++	+++	+	++
123	++	+	n.d.	n.d.	n.d.
127	+++	+++	+	++	++
128	+++	++	n.d.	++	++
129	+++	++	+++	++	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II),



Fórmula (II)

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde:

10 R₁, R₂, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, azido, -OR₃, -NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄S(O)_jR₆, -S(O)_jNR₃R₄, -S(O)_jNR₄C(O)R₃, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -NR₃R₄ y C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenoilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, -S(O)_j(C₁-C₆ alquilo), donde cada alquilo, alquenoilo, alquinilo y cicloalquilo, está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

15 R₃ se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenoilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, y C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, donde cada alquilo, alquenoilo, alquinilo y cicloalquilo está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 constituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo;

R₄ se selecciona del hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, donde el alquilo puede estar sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

20 R₅ se selecciona de hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, donde el alquilo puede estar sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo.

R₆ se selecciona de trifluorometilo; y C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo,

R', R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alquenoilo, arilo y arilalquilo;

25 W es -C(O)OR₁₅, C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, C(O)NR₄S(O)_jR₆, -C(O)NR₄NR₄R₁₅, -NR'₅(O)_jR', -NRC(O)NR'R'', NR'₅(O)_jNR'R'', o -C(O)NR₄NR₄C(O)R₁₅;

A condición de que W no es C(O)OH;

30 R₁₅ se selecciona independientemente de hidrógeno, trifluorometilo, C₁-C₁₀ alquilo, C₂-C₁₀ alquenoilo, C₂-C₁₀ alquinilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, donde cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está sustituido o no sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo;

X es N o N → O;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 1 o 2

35 y en donde

el arilo es una fracción aromática mono- o policíclica con preferiblemente de 6 a 20 átomos de carbono, el heteroarilo es una fracción aromática que tiene de 6 a 20 átomos de carbono con al menos un anillo que contiene un

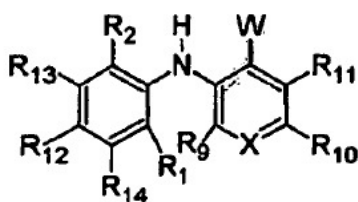
heteroátomo seleccionado de O, N y/o S, o el heteroarilo es un anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S y de 1 a 6 átomos de carbono,

el heterociclilo es un anillo saturado o no saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y/o S y de 1 a 6 átomos de carbono,

5 el cicloalquilo es un anillo de alquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono;

con la condición de que el éster metilo del ácido 3-fenilamino-isonicótico y el etil-éter del ácido 3-oxo-3-(3-fenilamino-piridin-4-il)-propiónico no están incluidos.

2. Un compuesto de la fórmula (II), de acuerdo con la reivindicación 1,



Fórmula (II)

10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R₁, R₂, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son tal como se definen en la reivindicación 1 y

15 W se selecciona del heteroarilo que contiene 1-4 heteroátomos o heterociclilo que contiene 1-4 heteroátomos cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes ZR₁₅; o W es -C(O)OR₁₅, -C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, -C(O)(C₃-C₁₀ cicloalquilo), -C(O)(heterociclilo), S(O)_jNR₄R₁₅, S(O)_jNR₄OR₁₅, -S(O)_jNR₄C(O)R₁₅, o -C(O)NR₄S(O)_jR₆;

Con la condición de que W no es C(O)OH;

en donde Z, R₃, R₄, R₆ y R₁₅ son tal como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la Fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde

20 R₁, R₂, R₉, R₁₁ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ cicloalquilo, C₂-C₄ alqueno, C₂-C₄ alquino, ciano, nitro, OR₃ o NR₃R₄ donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco halógenos;

25 R₁₀ y R₁₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, C₁-C₁₀ alquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₂-C₁₀ alqueno, C₂-C₁₀ alquino, ciano, nitro, azido; NR₄SO₂R₆; SO₂NR₃R₄; SO₂R₆; C(O)NR₃R₄; -S(O)_jNR₄C(O)R₃, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, OR₃, NR₃R₄ o -S(C₁-C₂ alquilo) sustituido con 1 a 5 F, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están sustituidos o no sustituidos, o sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino primario, aminocarbonilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, o trihalometilo;

30 R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente de H, F, Cl y C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ cicloalquilo, C₂-C₄ alqueno, C₂-C₄ alquino donde cada alquilo, alqueno, cicloalquilo, alquino es opcionalmente además sustituido con one a cinco halógenos;

W es -C(O)OR₁₅, C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, -C(O)(C₂-C₁₀ alquilo), o -C(O)NR₄S(O)_jR₆;

R₁₅ se selecciona de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alqueno, C₄-C₆ cicloalquilalquilo, donde el alquilo o el alqueno puede estar además sustituido por 1 o 2 de OH, O-C₁-C₄ alquilo o NR'R'';

35 R' y R'' están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alqueno, arilo y arilalquilo.

4. El compuesto de la Fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde

R₁ se selecciona independientemente de H y F;

R₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, F, Cl, Me, donde el grupo metilo está opcionalmente sustituido con uno a tres flúor;

R₉ se selecciona independientemente de H, F, Cl;

5 R₁₀ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, nitro, Me, OMe, donde los grupos de metilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor, SO₂NR₃R₄ o C(O)NR₃R₄, en donde R₃ y R₄ son independientemente C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino u O-alquilo, o R₃ y R₄ forman juntos un anillo cíclico con 1 o 2 átomos de N y opcionalmente un átomo de O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino u O-alquilo;

10 R₁₁ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, Me, OMe, donde los grupos metilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor;

15 R₁₂ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, nitro, Me, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, SO₂NR₃R₄ o C(O)NR₃R₄ u OMe, donde los grupos metilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres flúor, donde R₃ y R₄ son independientemente C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino u O-alquilo, o R₃ y R₄ forman juntos un anillo cíclico con 1 o 2 átomos de N y opcionalmente un átomo de O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 alquil amino u O-alquilo;

R₁₃ se selecciona independientemente de H y F;

R₁₄ se selecciona independientemente de H y F;

W es -C(O)NR₄R₁₅;

20 R₁₅ es C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes OH, O-Me, NH₂, N(metil)₂ o N(etil)₂;

Y es O, S o NR'.

5. El compuesto de la Fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde

W es -C(O)NR₄R₁₅;

25 R₄ es hidrógeno;

R₁₅ se selecciona de C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ alquenilo que puede estar además sustituido por 1 o 2 de OH, O- C₁-C₄ alquilo o NR'R'';

R' y R'' son independientemente hidrógeno, metilo o etilo; y

Y es O.

30 6. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 3, en donde los compuestos están seleccionados del grupo que consiste en:

N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,

N-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi)-3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]isonicotinamida,

3-[(2-cloro-4-yodofenil)amino]-N-(((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] metoxi)isonicotinamida,

35 N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(4-iodo-2-metil-fenilamino)-isonicotinamida,

metil éster del ácido 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,

3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,

3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,

- 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-isonicotinamida,
 [3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-pyridin-4-il]-morfolin-4-il-metanona,
 N-Etil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
- 5 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-piperidin-1-il-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-imidazol-1-il-propil)-isonicotinamida,
 N-Bencil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-N-metil-isonicotinamida,
 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-N, N-dimetil-isonicotinamida,
- 10 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-morfolin-4-il-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-fenoxi-etil)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida,
 N-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
- 15 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-isonicotinamida,
 2-Cloro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 N'-fenil-hidrazida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-morpholin-4-il-propil)-isonicotinamida,
- 20 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-N-(5-hidroxi-pentil)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-isonicotinamida,
 2-Cloro-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(4-hidroxi-butil)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-piridin-2-ilmetil-isonicotinamida,
- 25 N-Azepan-1-il-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 2-Cloro-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 (4-Amino-piperidin-1-il)-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-piridin-4-il]-metanona,
 tert-butil éster del ácido N'-[3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-piridina-4-carbonil]-hidrazinacarboxílico,
 ácido 4-([3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-piridina-4-carbonil]-amino)-metil)-benzoico,
- 30 N-Ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-isonicotinamida,

- N'-piridin-2-il-hidrazida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,
 N'-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-hidrazida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,
 Hidrazida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,
 N-Ciclopropilmetil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 5 3-(2-Cloro-4-etinil-fenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-isonicotinamida,
 N'-[3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-piridina-4-carbonil]-hidrazida del ácido 3-Metoxi-benzoico,
 N'-(7-cloro-quinolin-4-il)-hidrazida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,
 N-Ciclobutil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-indan-1-il-isonicotinamida,
 10 N-Ciclopentil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 N-Ciclohexil-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 N-(1,2-Dimetil-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 N-(2-Acetilamino-etil)-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 15 N-tert-Butoxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-hidroxi-isonicotinamida,
 3-(4-Yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 2-Bromo-N-([1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 20 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-hidroxi-propil)-isonicotinamida,
 2-Bromo-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-imidazol-1-il-propil)-isonicotinamida,
 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-isonicotinamida,
 N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 25 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-N-etoxi-isonicotinamida,
 N-Aliloxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-N-isobutoxi-isonicotinamida,
 N-(3-Cloro-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida, 3-(2-Cloro-4-yodo-fenilamino)-N-metoxi-isonicotinamida,
 30 N-Benciloxi-3-(2-cloro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 N-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,

- 3-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-N-(2-hidroxifenoxipropil)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-p-tolil-etil)-isonicotinamida,
 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-metoxi-etil)-isonicotinamida,
 5 2-Bromo-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-morpholin-4-il-etil)-isonicotinamida,
 N-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxi-isonicotinamida,
 N'-m-tolil-hidrazida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,
 N-Benciloxi-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 Ácido {[3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-piridina-4-carbonil]-amino-oxi}-acético,
 10 N-(2,4-Difluoro-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-yodo-bencil)-isonicotinamida,
 N-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxi-isonicotinamida,
 N-(2,2-Dietoxi-etil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 15 N'-p-tolil-hidrazida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-2-metil-isonicotinamida,
 N'-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-hidrazida del ácido 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotínico,
 Ácido 4-(2-[[3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-piridina-4-carbonil]-amino]-etil)-benzoico,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-pentafluorofenilmetoxi-isonicotinamida,
 20 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-hidroxi-bencil)-isonicotinamida,
 N-(4,4-Dietoxi-butil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 N-(4-Fluoro-bencil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-isonicotinamida,
 25 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(1-hidroximetil-ciclopentil)-isonicotinamida,
 N-(1-Carbamoil-2-hidroxi-etil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(2-hidroxi-ciclohexil)-isonicotinamida,
 N-(1,1-Bis-hidroximetil-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 N-(2,3-Dihidroxi-propil)-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-isonicotinamida,
 30 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-piperazin-1-il-propil)-isonicotinamida,
 3-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-N-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-iso-nicotinamida,

- 3-[(4-Bromo-2-fluorofenil)amino]-N-etoxiisonicotinamida,
 3-[(4-Yodo-2-fluorofenil)amino]-N-etoxiisonicotinamida,
 N-[3-(4-Yodo-2-metil-fenilamino)-piridina-4-carbonil]-metanesulfonamida,
 N-((S)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-3-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-isonicotinamida,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un medicamento.

8. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de MEK además de enfermedades moduladas por la cascada MEK en mamíferos o trastornos mediados por proliferación aberrante, incluyendo el cáncer.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o la enfermedad del riñón, dolor, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogenosis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades de la piel seleccionadas de psoriasis, eczema, y esclerodema, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de los prematuros, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 para su uso en el tratamiento del cáncer o la inflamación.

11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para el tratamiento de tipos de cáncer seleccionados del grupo que consiste en cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide; o la inflamación seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, aterosclerosis.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Proceso para la elaboración de compuestos de la Fórmula (I), donde dicho proceso comprende el paso de someter a un compuesto intermediario a una reacción de acoplamiento:

