

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 797**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/4743** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2007 E 07814268 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2069359**

54 Título: **Compuestos de aza-benzotiofenilo y métodos de uso**

30 Prioridad:

**21.08.2006 US 839163 P**

**22.12.2006 US 871600 P**

**11.05.2007 US 917624 P**

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

**12.02.2015**

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (100.0%)**

**1 DNA WAY**

**SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, US**

72 Inventor/es:

**PRICE, STEPHEN;**

**WILLIAMS, KAREN;**

**SAVY, PASCAL PIERRE;**

**DYKE, HAZEL JOAN;**

**MONTANA, JOHN GARY;**

**STANLEY, MARK S. y**

**BAO, LIANG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 528 797 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

Compuestos de aza-benzotiofenilo y métodos de uso

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/839,163 presentada el 21 de agosto de 2006, la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/871,600 presentada el 22 de diciembre de 2006 y la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/917,624 presentada el 11 de mayo de 2007.

10

**Campo de la invención**

La invención se refiere a compuestos de azabenzotiofenilo con actividad anticancerosa y/o antiinflamatoria y, más específicamente, a compuestos de azabenzotiofenilo que inhiben la actividad MEK quinasa. La invención refiere también los compuestos para su uso en diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o tratamiento de las células de mamífero o afecciones patológicas asociadas.

15

**Antecedentes de la invención**

En un esfuerzo para entender como la Ras extracelular transmite las señales de crecimiento, la ruta de la MAP (proteína activada por mitógeno) quinasa (MAPK) ha emergido como la ruta crucial entre la Ras unida a membrana y el núcleo. La ruta de la MAPK abarca una cascada de acontecimientos de fosforilación que implica tres quinastas clave, es decir Raf, MEK (MAP quinasa quinasa) y ERK (MAP quinasa). La Ras activa unida a GTP tiene como resultado la activación y la fosforilación indirecta de la Raf quinasa. Después, la Raf fosforila MEK1 and 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431). La MEK activada fosforila después sus únicos sustratos conocidos, las MAP quinastas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por la MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 y Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada se dimeriza y a continuación se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en varas funcionales celulares importantes, incluyendo pero no limitadas al transporte nuclear, la transducción de la señal, la reparación de ADN, el ensamblaje y translocación de nucleosomas, y el procesamiento y la traducción de ARNm (Ahn et al., Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354). En líneas generales, el tratamiento de las células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2 que da como resultado proliferación y, en algunos casos, diferenciación (Lewis et al., Cancer Res. 1998, 74, 49-139).

20

25

30

35

40

45

Existen fuertes indicios de que, en las enfermedades proliferativas, las mutaciones genéticas y/o la expresión en exceso de las proteína quinastas implicadas en la ruta de la MAP quinasa conducen a una proliferación celular no controlada y, finalmente, a la formación de tumores. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan como resultado la activación continua de esta ruta debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo Ras unido a GTP activado, dando como resultado de nuevo la activación de la ruta de las MAP quinastas. Las formas oncogénicas, mutadas de Ras se encuentran en el 50 % de los cánceres de colon y >90 % de los cánceres pancreáticos así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más del 60 % de los melanomas malignos (Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de MAP quinasa activa constitutivamente. Estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares han mostrado también rutas de MAP quinasa constitutivas o expresadas en exceso en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovarios y riñón (Hoshino, R. et al., Oncogene 1999, 18, 813-822).

La MEK ha emergido como una atractiva diana terapéutica en la ruta de la cascada de las MAP quinastas. MEK, aguas abajo de Ras y Raf, es altamente específico para la fosforilación de la MAP quinasa; de hecho, los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP quinastas, ERK1 y 2. Se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un potencial beneficio terapéutico potencial en diversos estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratones atímicos, (Sebolt-Leopold et al., Nature-Medicine 1999, 5 (7) , 810-816; Trachet et al., AACR abril 6-10, 2002, Poster n° 5426; Teclé, H. IBC 2a Conferencia Internacional de Proteína Quinastas, 9-10 de Septiembre de 2002) , bloquean la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de Enero de 2001) e inhiben en crecimiento de células de leucemia mieloide (Milella et al., J Clin Invest 2001, 108 (6) , 851-859).

50

55

También se han descrito inhibidores de MEK de molécula pequeña en, por ejemplo, el documento WO02/06213, WO 03/077855 y el documento WO03/077914. Todavía existe la necesidad de nuevos inhibidores de MEK como terapéuticas eficaces y seguras para el tratamiento de diversos estados de enfermedades proliferativas, tales como afecciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades moduladas por la cascada de MEK.

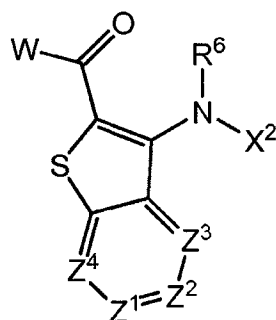
60

**Sumario de la invención**

La invención se refiere, en general, a compuestos de azabenzotiofenilo de fórmula I como se define en la reivindicación 1 (y a sales y solvatos de los mismos) con actividad anticancerosa y/o antiinflamatoria y, más específicamente, con

65

actividad inhibidora de la MEK quinasa. Determinados trastornos hiperproliferativos e inflamatorios se caracterizan por la modulación de la función de la MEK quinasa, por ejemplo mediante mutaciones o sobreexpresión de las proteínas. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer y/o enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide.



I

La presente invención incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales de los mismos) y un vehículo (vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales de los mismos) y un vehículo (vehículo farmacéuticamente aceptable), que además comprende un segundo quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano) Las presentes composiciones son útiles también para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, ser humano).

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

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

La presente invención incluye un método de uso de los presentes compuestos para el diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o tratamiento de las células de mamífero, organismos o afecciones patológicas asociadas.

### 30 Descripción detallada de las realizaciones de ejemplo

A continuación se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y las fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que están dentro del alcance de la presente invención, como se define en las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. En el caso de que uno o más de los materiales indicados en la literatura, patentes y similares incorporados difiera o contradiga esta solicitud, incluyendo, entre otros, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, esta solicitud prevalece .

### DEFINICIONES

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo saturado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me,  $-\text{CH}_3$ ), etilo (Et,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-propilo (n-Pr, n-propilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-propilo (i-Pr, i-propilo,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-butilo (s-Bu, s-butilo,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-pentilo (n-pentilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-2-butilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-metil-2-butilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-metil-1-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-1-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-hexilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-hexilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-hexilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-metil-2-pentilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-metil-2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-metil-2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-metil-3-pentilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-3-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), y octilo ( $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ ).

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un doble enlace  $sp^2$ , en el que el radical alqueno incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o, alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Ejemplos incluyen, entre otros, etileno o vinilo ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), alilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), y similares.

5 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, triple enlace  $sp$ . Ejemplos incluyen, entre otros, etino ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), propino (propargilo,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), y similares.

10 Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos del anillo se pueden organizar como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o como sistemas puente, tales como biciclo [2.2.1] heptano, biciclo [2.2.2] octano y biciclo [3.2.2] nonano. Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

20 "Ariolo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-18 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Algunos grupos ariolo están representados en las estructuras de ejemplo como "Ar". Ariolo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Entre los grupos ariolo típicos se incluyen radicales derivados de benceno, benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares.

30 Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado una (es decir, que tiene uno o más enlaces dobles y / o triples dentro del anillo) de 3 a 18 átomos en el anillo en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos del anillo restantes C, en los que uno o más átomos de anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 al presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, entre otros, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo [2.2.2]hexanilo. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico en el que los átomos del anillo están sustituidos con restos oxo (= O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

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

60 Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono (unido a carbono) o nitrógeno (unido a nitrógeno) cuando esto sea posible. A modo de ejemplo y sin limitaciones, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3,4, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2,4, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o en la posición 1,3, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y sin limitaciones, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de un grupo aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolona, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolita, 1H-indazol, la posición 2 de un grupo isoindol o isoindolina, en la posición 4 de un grupo morfolina y la posición 9 de un grupo carbazol o  $\beta$ -carbolina.

El término "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en el heteroarilo o heterociclilo incluyen las formas oxidadas, tales como  $N^+ \rightarrow O$ ,  $S(O)$  y  $S(O)_2$ .

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico y profiláctico o medidas preventivas, en el que el objeto es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, como el desarrollo o la diseminación del cáncer. Para los fines de la presente invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de la enfermedad estable (es decir, que no empeora), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, alivio o paliación del estado de la enfermedad; y remisión (parcial o total), sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia prevista si no está recibiendo tratamiento. Aquellos están en necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya presentan la afección o trastorno, así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que la afección o trastorno debe prevenirse.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto descrito en la presente memoria descriptiva. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento del tumor; y / o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y / o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y / o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y / o la determinación de la tasa de respuesta (RR).

En la presente solicitud, las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan indistintamente. "Crecimiento celular anormal", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina quinasa mutada o sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de la tirosina quinasa; (3) cualquier tumor que prolifera mediante tirosina quinasa receptoras; (4) cualquier tumor que prolifera por la activación de serina / treonina quinasa aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que ocurre la activación de serina / treonina quinasa aberrante.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza normalmente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, entre otros, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias linfoides. Ejemplos más concretos de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (p. ej., cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluido cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón amicrocítico ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma pulmonar escamoso, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluido cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer de vejiga urinaria, hematoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o de útero, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma peneano, leucemia aguda, así como cáncer de cabeza/cerebro y de cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMAFtA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (Sunitinib, BAY 739566, Bayer), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo, tal como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluidas alretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); briostatina; callistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptofcinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina;

- una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembichina fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (p.ej., caliceamicina, caliceamicina gamma11, caliceamicina omegal1 (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) **33**:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos de la cromoproteína endiina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinoflina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, nemorubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, dromostanolona propionato, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor de ácido fólico, tal como ácido frofínico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiourea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo TAXOL® (paclitaxel); Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (sin cremofor), formulaciones de nanopartícula de paclitaxel modificadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE®(doxetaxel; Rhône-PoulencRorer, Antony, Francia); clorambucilo, GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINA® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.
- También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), incluidos, por ejemplo, tamoxifeno (incluido NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo del nucleósido citosina de 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de las proteína quinasa tales como inhibidores de MEK; (v) inhibidores de las lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p.ej., ANGIOZYME®) inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Otros agentes anti-angiogénicos incluyen inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteinasas 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteinasas 9), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), e inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF. Ejemplos de tales inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos / composiciones se describen en los documentos in WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, la patente de EE.UU. N° 5,863,949, la patente de EE.UU. N° 5,861,510, y el documento EP 780,386. Ejemplos de inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF incluyen 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-quinazolinae (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), y compuestos tales como los divulgados en la publicación Pd n° WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354).
- Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos incluyen inhibidores de PI3K (fosfoinosítido-3 quinasa), tales como los descritos en Yaguchi et al (2006) Jour, de la

Nat. Cancer Inst. 98 (8): 545-556; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; US 6703414; and WO 97/15658. Ejemplos específicos de dichos inhibidores de PI3K incluyen SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.).

La expresión "enfermedades inflamatorias" tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, entre otros, artritis reumatoide, aterosclerosis, insuficiencia congestiva cardiaca, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo, pero no limitado a, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad fibrótica en el hígado y el riñón, enfermedad de Crohn, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relacionados con complicaciones diabéticas, insuficiencia orgánica fibrótica en órganos tales como pulmón, hígado, riñón y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular tales como el síndrome coronario agudo.

Un "agente antiinflamatorio" es un compuesto útil en el tratamiento de la inflamación. Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen proteínas terapéuticas inyectables tales como Enbrel®, Remicade®, Humira® y Kineret®. Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE), tales como ibuprofeno o aspirina (que reducen la inflamación y aliviar el dolor); fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), tales como metotrexato; 5-aminosalicilatos (sulfasalazina y los agentes libres de sulfa); corticosteroides; inmunomoduladores, tales como 6-mercaptopurina ("6-MP"), azatioprina ("AZA"), ciclosporinas, y modificadores de la respuesta biológica, tales como Remicade. RTM. (Infliximab) y Enbrel. RTM. (Etanercept); factores de crecimiento de fibroblastos; factores de crecimiento derivados de las plaquetas; bloqueadores de enzimas tales como Arava. RTM. (Leflunomida); y / o un agente protector del cartílago, tales como ácido hialurónico, glucosamina, y condroitina.

Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta por diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y / o tensioactivo que es útil para la administración de un fármaco (tal como los inhibidores de MEK divulgados en el presente documento y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen comúnmente en una formación de bicapa, similar a la disposición de los lípidos de las membranas biológicas.

El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y / o advertencias sobre el uso de tales productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de superposición de la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su pareja imagen especular.

El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen una constitución química y conectividad idénticas, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no se pueden interconvertir mediante la rotación sobre enlaces simples.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son especulares unas de otras. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como cristalización, electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles uno de otro.

Las definiciones estereoquímicas y consensos usados en la presente memoria descriptiva generalmente siguen las indicaciones de S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, entre otros, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo se usan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando el (-) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imágenes especulares uno de otro. Un estereoisómero específico pueden también denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no ha habido

estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

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

10 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Ejemplos de sales incluyen, entre otras, las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato benzoato, glutamato, metanosulfonato, 15 “mesilato”, etanosulfonato, benenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, sales 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metales alcalinos (p. ej., de sodio y potasio), sales de metales alcalino térreos (p. ej., magnesio) y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en que varios átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y / o uno o más contraiones.

25 Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosidílicos, tales como ácido glucurónico y ácido galacturónico, ácidos alfa-hidroxi, tales como ácido cítrico y ácido tartárico, 30 aminoácidos, tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos, tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

35 Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de un metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, entre otros, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, 40 manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se está tratando con ella.

45 Un “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención: Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, entre otros, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término “hidrato” se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

50 La expresión “grupo protector” se refiere a un sustituyente que se usa habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad concreta al tiempo que reacciona con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un grupo protector de amina es un sustituyente unido a una amina que bloquea o protege la funcionalidad amina del compuesto. Grupos amino-protectores adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De un modo similar, un “grupo protector de hidroxilo” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un “grupo protector de carboxilo” se refiere a un sustituyente de un grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfoniletilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil) etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. 55 Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

60 Las expresiones “compuesto de esta invención” y “compuestos de la presente invención” y “compuestos de Fórmula I”, a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos de Fórmula I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

65 La presente invención proporciona compuestos de azabenzotiofenilo de fórmula I como se describió anteriormente



útiles como inhibidores de quinasa, particularmente útiles como inhibidores de la quinasa MEK.

En otra realización de la presente invención,  $R^1$  es H; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

5 En otra realización de la presente invención,  $R^3$  es H; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

En otra realización de la presente invención,  $R^4$  es independientemente o F y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

10 En otra realización de la presente invención,  $R^5$  es H o metilo; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

En otra realización de la presente invención,  $R^5$  es H; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

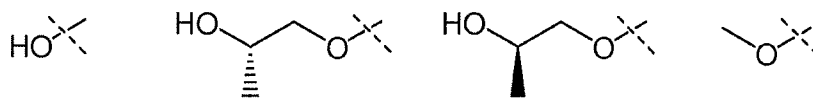
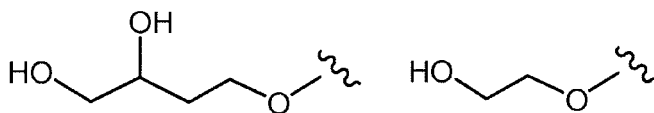
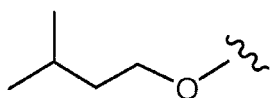
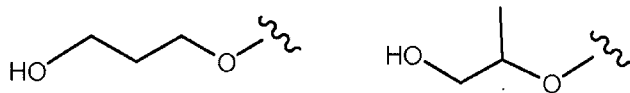
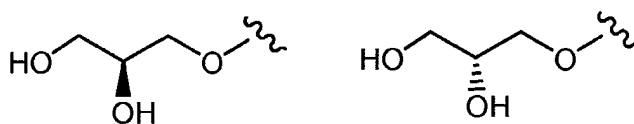
15 En otra realización de la presente invención,  $R^5$  es metilo; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

En otra realización de la presente invención,  $R^6$  es H o metilo; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

20 En otra realización de la presente invención,  $R^6$  es H; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

En otra realización de la presente invención,  $R^6$  es metilo; y todas las otras variables son como se definen en la Fórmula I.

25 En otra forma de realización de la presente invención,  $X^1$  es

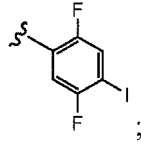


;

y todas las demás variables son como se ha definido en la Fórmula I.

En otra forma de realización de la presente invención, X<sup>2</sup> es

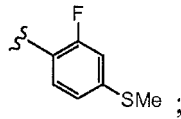
5



y todas las demás variables son como se ha definido en la Fórmula I.

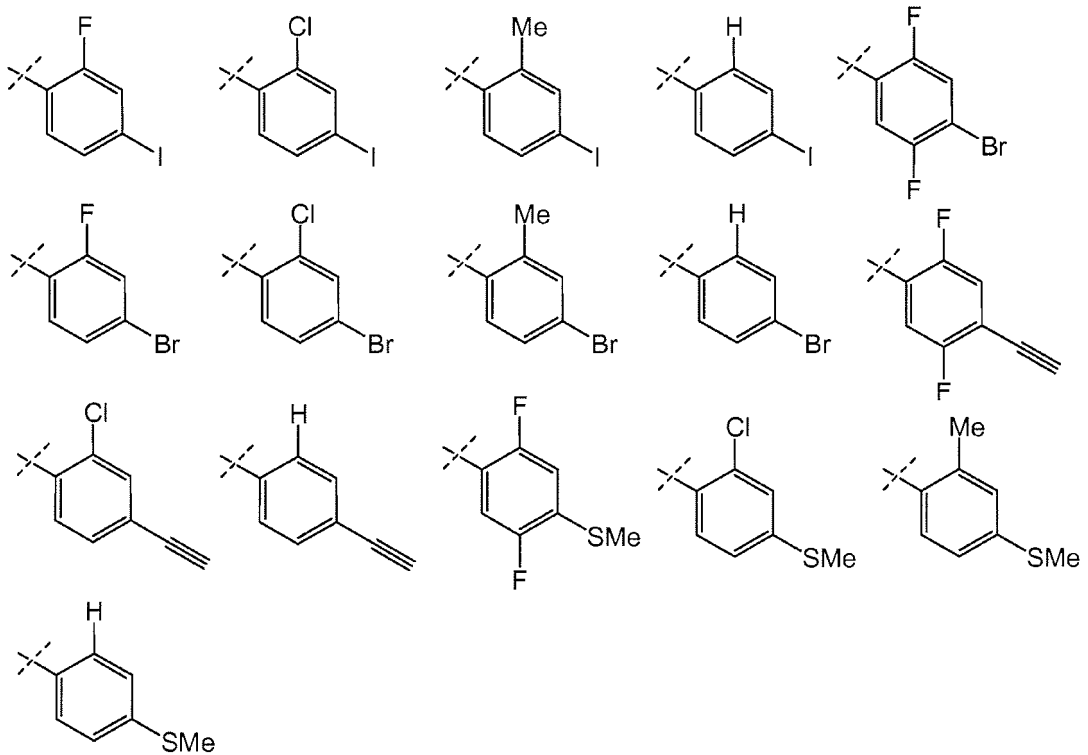
En otra forma de realización de la presente invención, X<sup>2</sup> es

10



y todas las demás variables son como se ha definido en la Fórmula I.

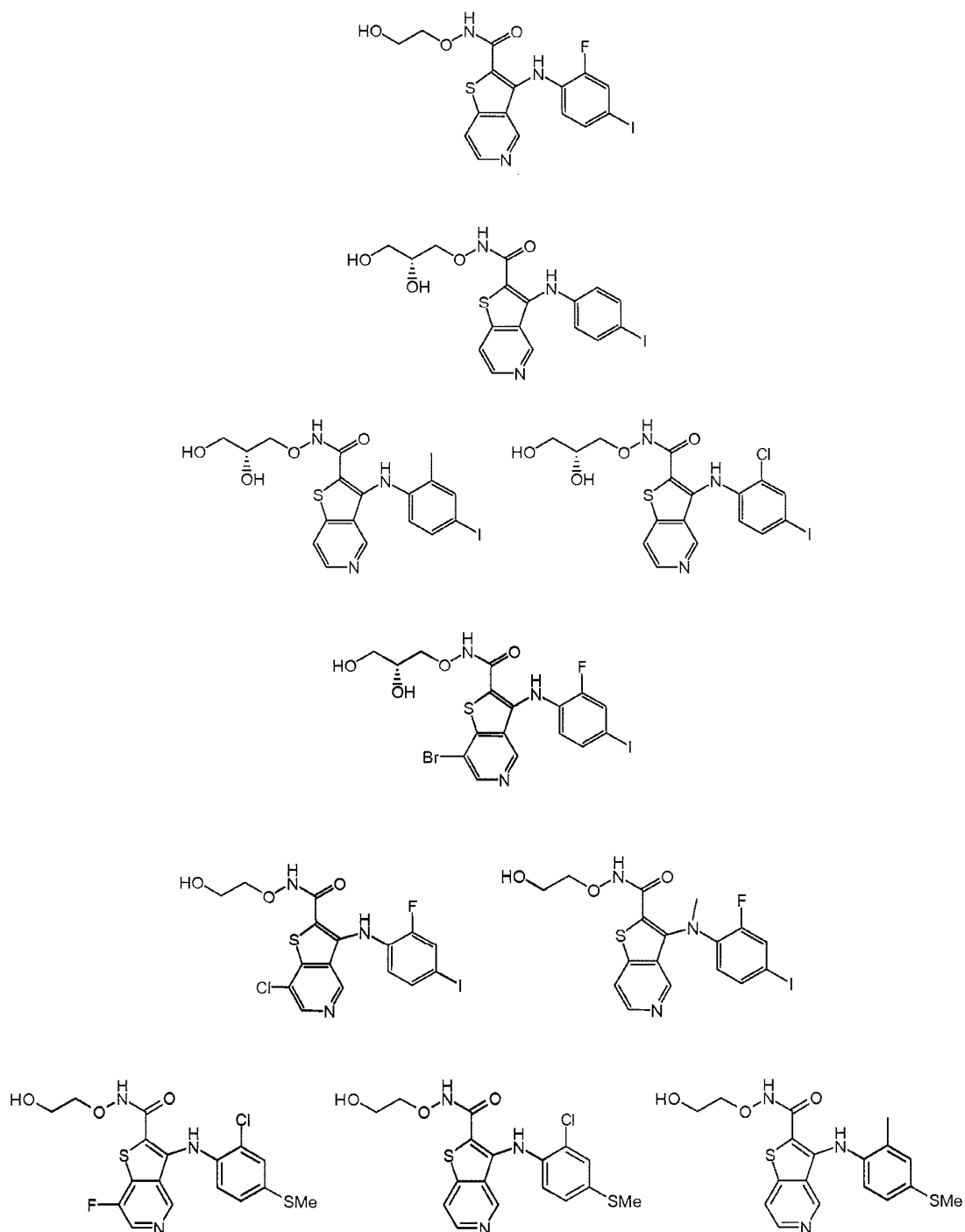
15 En otra forma de realización de la presente invención, X<sup>2</sup> es



20

y todas las demás variables son como se ha definido en la Fórmula I.

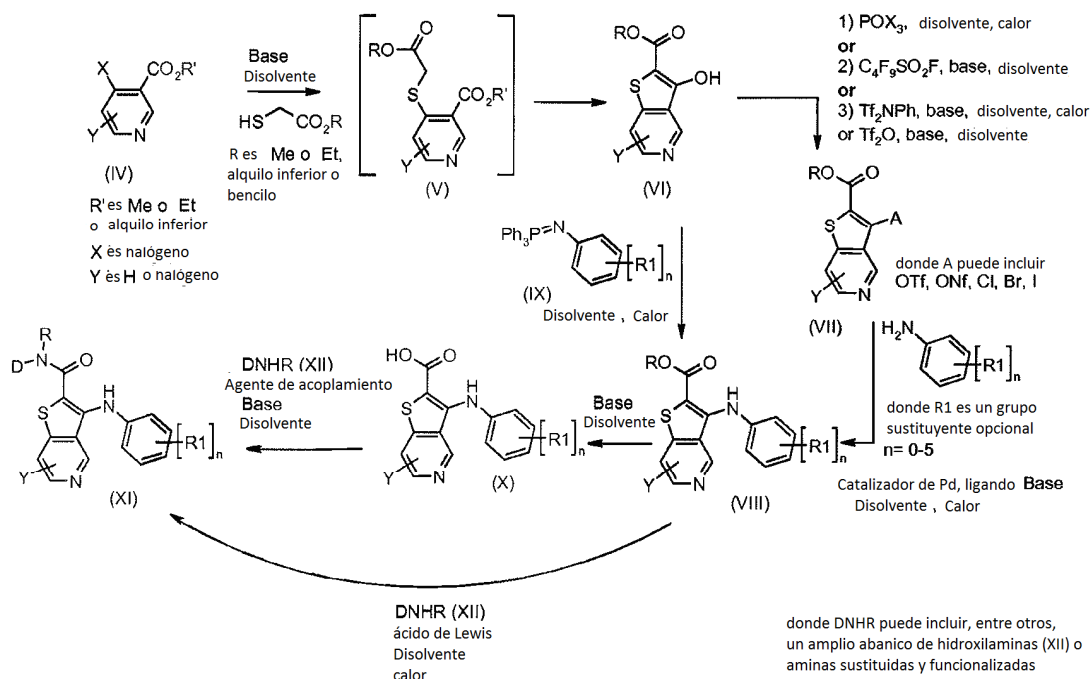
Otra realización de la presente invención incluye compuestos descritos en los Ejemplos 5-12 y los compuestos siguientes:



5 Los presentes compuestos se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación en los esquemas y ejemplos o mediante métodos conocidos en la técnica. Los materiales de partida y diversos productos intermedios pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles, o prepararse usando métodos sintéticos bien conocidos (por ejemplo, los descritos en los documentos WO02 / 06213, WO 03/077855 y WO03 / 077914).

10 Por ejemplo, los 5-azabenzotiofenos de fórmula I se pueden preparar usando las rutas sintéticas descritas en los Esquemas 1, 2 y 3.

Esquema 1



5 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar utilizando métodos publicados descritos en la literatura. Ellos se pueden hacer reaccionar con tioglicolato de metilo o tioglicolato de etilo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o 1, 2-dimetoxietano, a una temperatura de  $-50^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, para obtener compuestos de fórmula (VI).

10 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden convertir en compuestos de fórmula (VII) mediante reacción con un agente de halogenación tal como oxibromuro de fósforo, puro o en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura de desde temperatura ambiente hasta  $140^\circ\text{C}$ . Como alternativa, los compuestos de fórmula (VI) pueden hacerse reaccionar con nonafluorobutano fluoruro de sulfonilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina y un catalizador tal como *N,N*-dimetil-4-aminopiridina, en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente, con *N*-feniltrifluorometanesulfonimida en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como 1,2-dimetoxietano a una temperatura desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Además, los compuestos de fórmula (VI) se pueden tratar con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base tal como piridina en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  a la temperatura ambiente.

20 Los compuestos de fórmula (VIII) puede obtenerse a partir de compuestos de fórmula (VII) mediante reacción con una anilina (incorporando los sustituyentes RL adecuados), en presencia de un catalizador tal como tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) o acetato de paladio, una base tal como fosfato de potasio, terc-butóxido sódico, 1,8 -diazabicyclo [5.4.1] undec-7-eno o carbonato de cesio, un ligando tal como 9,9 '-dimetil-4,5-bis (difenilfosfina) xanteno, 2,2'-bis (difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-2-diciclohexilfosfina'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2 ',6'-(dimetoxi)bifenilo o tri-butyl-fosfina en un disolvente adecuado tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, o en irradiación de microondas a una temperatura desde  $70^\circ\text{C}$  a  $150^\circ\text{C}$ .

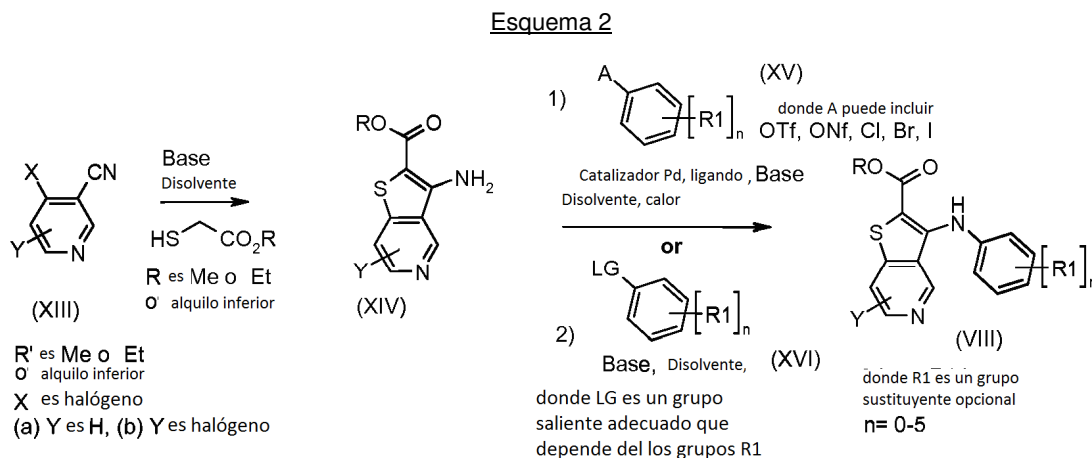
30 Como alternativa, los compuestos de fórmula (VIII) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante reacción con compuestos de fórmula (IX) (preparados utilizando métodos publicados descritos en la literatura), en un disolvente adecuado tal como tolueno o 1,2-dimetoxietano, a una temperatura de desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, o bajo irradiación de microondas a una temperatura de  $100^\circ\text{C}$  a  $180^\circ\text{C}$ .

35 Los compuestos de fórmula (X) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (VIII) mediante reacción con una base tal como hidróxido de sodio en un disolvente prótico tal como etanol o metanol, a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

40 Los compuestos de fórmula (X) se puede hacer reaccionar con una hidroxilamina funcionalizada de fórmula (XII) (disponible comercialmente o preparada de acuerdo con el Esquema 6) o una amina, y un agente de acoplamiento adecuado, tal como hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzo-triazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio, *N*-(3

5 dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida hidrocloreto o *N,N'*-diclohexilcarbodiimida en presencia de *N*-hidroxi-1, 2,3-benzotriazol, en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, o diclorometano a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, para obtener los compuestos de fórmula (XI). Como alternativa, los compuestos de fórmula (XI) pueden obtenerse directamente a partir de compuestos de fórmula (VIII) mediante reacción con una amina o DNHR hidroxilamina en presencia de un ácido de Lewis tal como trimetil aluminio en un disolvente tal como DCM, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

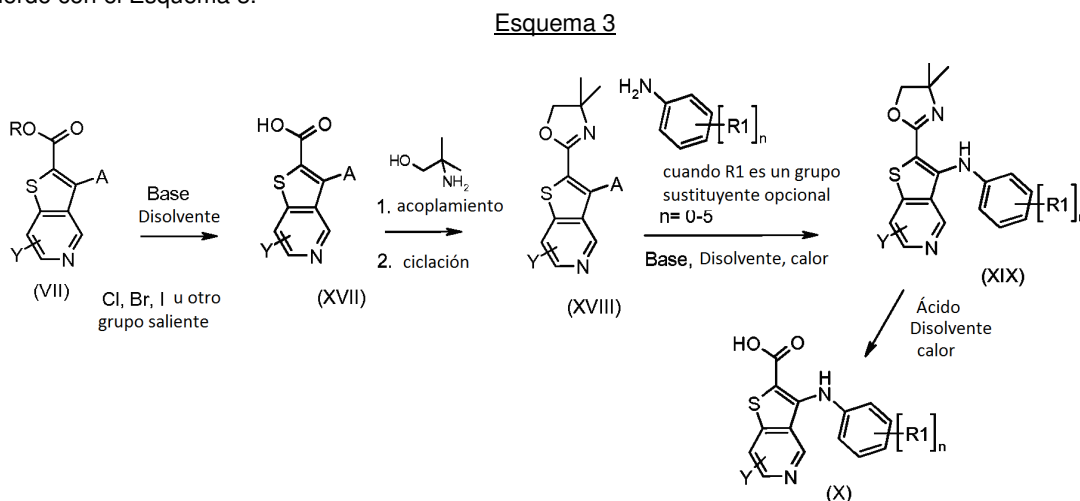
10 Como alternativa, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII), de acuerdo con el Esquema 2.



15 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar utilizando métodos publicados descritos en la literatura. Los compuestos de fórmula general (XIV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIII) usando los métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (VI) a partir de compuestos de fórmula (IV).

20 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XIV) mediante reacción con compuestos de fórmula (XV) (incorporando los sustituyentes R<sub>1</sub> adecuados), utilizando los métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (VIII) a partir de compuestos de fórmula (VI). Como alternativa, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XIV) mediante reacción con compuestos de fórmula (XVI) (incorporando los sustituyentes R<sub>1</sub> adecuados), en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hexametildisilazano de litio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 150 °C.

30 Como alternativa, los compuestos de fórmula (X) también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII), de acuerdo con el Esquema 3.



35 Los compuestos de fórmula (VII) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (XVII) usando los métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (X) a partir de compuestos de fórmula (VIII).

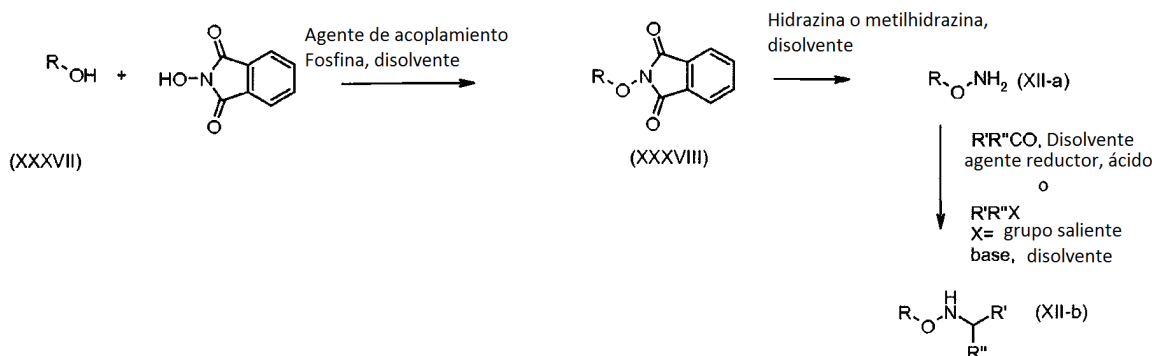
Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden acoplar a aminas tales como 2-amino-2-metil-1-propanol utilizando los métodos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (XI) a partir de compuestos de fórmula (X), seguido de reacción con un agente tal como cloruro de tionilo u oxiclorigo de fósforo, puro o en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo o éter dietílico, a una temperatura desde la temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente, para proporcionar los compuestos de fórmula (XVIII).

Los compuestos de fórmula (XIX) puede obtenerse a partir de compuestos de fórmula (xviii) mediante reacción con una anilina (incorporando los sustituyentes RL adecuados), en presencia de un catalizador tal como tris (dibencilideno)acetonato de paladio (0) o acetato de paladio, una base tal como fosfato de potasio, terc-butóxido sódico, 1,8 -diazabicyclo [5.4.1] undec-7-eno o carbonato de cesio, un ligando tal como 9,9 '-dimetil-4,5-bis (difenilfosfina) xanteno, 2,2'-bis (difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-2-diciclohexilfosfina-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-(dimetoxi)bifenilo o tri-butil-fosfina en un disolvente adecuado tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, o en irradiación de microondas a una temperatura desde 70 °C a 150 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XIX) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XVIII) mediante reacción con compuestos de anilinas (incorporando los sustituyentes R1 adecuados), en presencia de una base tal como hidruo de sodio o hexametildisilazano de litio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 150 °C. Los compuestos de fórmula (X) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XIX) mediante reacción con un ácido tal como cloruro de hidrógeno o ácido acético en un disolvente adecuado tal como agua, a una temperatura de desde temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente.

Las hidroxilaminas de fórmula (XII) se pueden preparar usando métodos descritos en la literatura o la ruta sintética descrita en el Esquema 4.

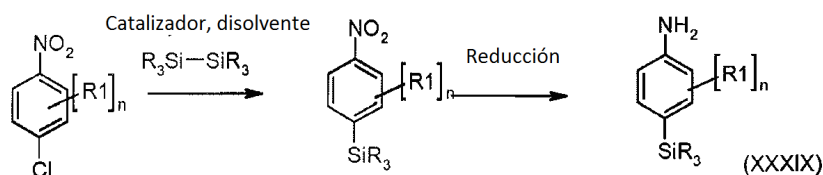
Esquema 4



Los alcoholes primarios o secundarios de fórmula general (XXXVII) se pueden preparar usando los métodos descritos en la literatura. Se pueden hacer reaccionar con 1-hidroxitalimida usando una fosfina y reactivo de acoplamiento, tal como azodicarboxilato de dietilo para proporcionar compuestos de fórmula general (XXXVIII). Los compuestos de fórmula general (XXXVIII) se pueden desproteger utilizando hidrazina o metilhidrazina para proporcionar hidroxilaminas de fórmula general (XII-a). Los compuestos de fórmula (XII-a) se pueden modificar adicionalmente mediante aminación reductora con aldehídos o cetonas utilizando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruo de sodio, cianoborohidruo de sodio, o borano-piridina en un disolvente tal como dicloroetano a una temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo. Además, los compuestos de fórmula (XII-a) se pueden modificar adicionalmente mediante alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano, para proporcionar hidroxilaminas de fórmula general (XII-b).

Las anilinas de fórmula general (XXXIX) usadas en reacciones de acoplamiento cruzado descritas anteriormente se pueden preparar mediante el uso de métodos descritos en la bibliografía o de acuerdo con el esquema 5.

## Esquema 5

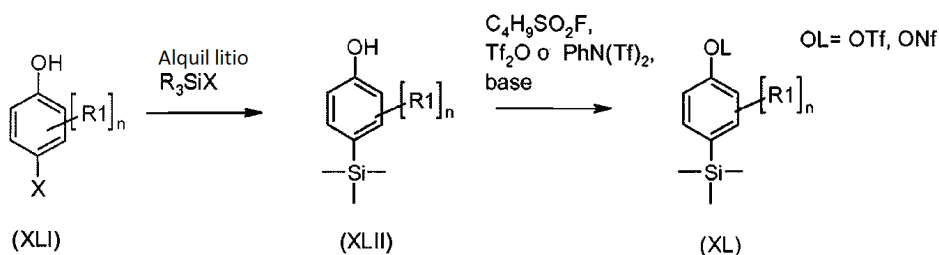


Cuando R1 es un grupo sustituyente  
opcional, n= 0-4

5 El 4-cloro-nitrobenzoceno sustituido se puede hacer reaccionar con hexametildisilano en un disolvente tal como xileno utilizando un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El grupo nitro se puede reducir utilizando métodos descritos en la literatura tal como la reacción en atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón y en un disolvente tal como etanol o acetato de etilo a temperatura ambiente.

10 Los trifluorometanosulfonilo ésteres de fórmula general (XL) usados en reacciones de acoplamiento cruzado descritas anteriormente se pueden preparar mediante el uso de métodos descritos en la bibliografía o de acuerdo con el esquema 6.

## 15 Esquema 6



X= halógeno Cuando R1 es un grupo sustituyente  
opcional, n= 0-4

20 Los halofenoles de estructura general (XLI) se pueden hacer reaccionar con dos equivalentes de reactivos de alquillitio tales como n-butil litio en un disolvente tal como THF, seguido de inactivación con un haluro de trialquilsililo tal como cloruro de trimetilsililo para dar los fenoles trialquilsililo (XLII). Los trialquilsililfenoles se pueden hacer reaccionar utilizando procedimientos de la literatura para dar sulfonatos trifluorometano o nonaflatos de estructura general (XL).

25 Se apreciará que cuando existen grupos funcionales apropiados, los compuestos de fórmula (I) o cualquier intermedio usados en su preparación pueden derivatizarse adicionalmente por uno o más métodos sintéticos estándar empleando reacciones de sustitución, oxidación, reducción, o de escisión. Enfoques de sustitución particulares incluyen alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y procedimientos de acoplamiento convencionales.

30 Por ejemplo, los grupos de bromuro o cloruro de arilo se pueden convertir en yoduros de arilo utilizando una reacción de Finkelstein empleando una fuente de yoduro tal como yoduro de sodio, un catalizador tal como yoduro de cobre y un ligando tal como trans-N,N'-dimetil-1,2-diamina ciclohexano en un disolvente tal como 1,4-dioxano, y calentando la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Ariltrialquilsilanos se pueden convertir en yoduros de arilo mediante el tratamiento del silano con una fuente de yoduro, tal como monocloruro de yodo en un disolvente tal como diclorometano con o sin ácido de Lewis tal como tetrafluoroborato de plata a una temperatura de -40 °C a reflujo.

40 En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria (-NH<sub>2</sub>) se pueden alquilar usando un proceso de alquilación reductora que emplea un aldehído o una cetona y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo 1, 2-dicloroetano, o un alcohol tal como etanol, cuando sea necesario en presencia de un ácido tal como ácido acético a aproximadamente la temperatura ambiente. Los grupos de amina secundaria (-NH-) pueden alquilarse de forma similar empleando un aldehído.

En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria o de amina secundaria se pueden convertir en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') mediante acilación. La acilación se puede lograr mediante reacción con un cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, o mediante reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il) -N,N,N', N'-tetrametiluronio) en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Del mismo modo, los grupos amina se pueden convertir en grupos sulfonamida (-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R' o -NR<sup>n</sup>SO<sub>2</sub>R') mediante reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los grupos amina primarios o secundarios se pueden convertir en grupos urea (-NHCONR'R" o -NRCONR'R") mediante reacción con un isocianato apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

Una amina (-NH<sub>2</sub>) puede obtenerse por reducción de un grupo (-NO<sub>2</sub>), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte tal como carbono en un disolvente tal como acetato de etilo o un alcohol, por ejemplo metanol. Como alternativa, la transformación puede llevarse a cabo mediante reducción química usando por ejemplo un metal, por ejemplo estaño o hierro, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico.

En un ejemplo adicional, los grupos amina (-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) se pueden ser obtenidos mediante reducción de nitrilos (-CN), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte tal como carbono, o níquel Raney, en un disolvente tal como un éter, por ejemplo un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de -78 ° C a la temperatura de reflujo del disolvente.

En un ejemplo adicional, los grupos amina (-NH<sub>2</sub>) se pueden obtener a partir de grupos ácido carboxílico (-CO<sub>2</sub>H) mediante conversión en la correspondiente azida de acilo (-CON<sub>3</sub>), reordenación Curtius e hidrólisis del isocianato resultante (-N=C=O).

Los grupos aldehído (-CHO) se pueden convertir en grupos amina (-CH<sub>2</sub>NR'R") mediante aminación reductora usando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo 1, 2-dicloroetano, o un alcohol tal como etanol, cuando sea necesario en presencia de un ácido tal como ácido acético a aproximadamente la temperatura ambiente.

En un ejemplo adicional, los grupos aldehído se pueden convertir en grupos alqueno (-CH=CHR') mediante el uso de una reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons utilizando un fosforano o fosfonato adecuado en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Los grupos aldehído se pueden obtener mediante reducción de grupos éster (tales como -CO<sub>2</sub>Et) o nitrilos (-CN) utilizando hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado tal como tolueno. Alternativamente, los grupos aldehído se pueden obtener mediante la oxidación de grupos alcohol utilizando cualquier agente oxidante adecuado conocido por los expertos en la técnica.

Los grupos éster (-CO<sub>2</sub>R') se pueden convertir en el correspondiente grupo ácido (-CO<sub>2</sub>H) mediante hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza del R. Si R es t-butilo, la hidrólisis catalizada por ácido se puede lograr por ejemplo mediante tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o por tratamiento con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico en un disolvente acuoso.

Los grupos de ácido carboxílico (-CO<sub>2</sub>H) se pueden convertir en amidas (CONHR' o -CONR'R ") mediante reacción con una amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos se pueden homologar mediante un carbono (es decir, -CO<sub>2</sub>H a -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>HCO<sub>2</sub>H) mediante conversión en el cloruro de ácido correspondiente (-COCl) seguido de la síntesis de Arndt-Eistert.

En un ejemplo adicional, los grupos -OH se pueden generar a partir del éster correspondiente (por ejemplo, -CO<sub>2</sub>R'), o aldehído (-CHO) mediante reducción, utilizando por ejemplo un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio y aluminio en éter dietílico o tetrahidrofurano, o borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol. Como alternativa se puede preparar un alcohol mediante reducción del correspondiente ácido (-CO<sub>2</sub>H), utilizando por ejemplo hidruro de aluminio y litio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, o utilizando borano en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

Los grupos alcohol se pueden convertir en grupos salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfonilo, tales como un alquilsulfonilo, por ejemplo trifluorometilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, grupo p-toluenosulfonilo utilizando condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un alcohol puede hacerse reaccionar con cloruro de tiolilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano) para producir el correspondiente cloruro. En la reacción también puede usarse una base (por ejemplo trietilamina).



- 5 En otro ejemplo, los grupos alcohol, fenol o amida se pueden alquilar mediante acoplamiento de un fenol o una amida con un alcohol en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina y un activador tal como dietil-, diisopropil, o dimetilazodicarboxilato. Como alternativa, la alquilación puede conseguirse mediante desprotonación usando una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio, seguido de la adición posterior de un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo.
- 10 Los sustituyentes halógenos aromáticos en los compuestos pueden someterse a intercambio de halógeno-metal mediante tratamiento con una base, por ejemplo una base de litio tal como n-butilo o t-butil litio, opcionalmente a una temperatura baja, por ejemplo alrededor de  $-78^{\circ}\text{C}$ , en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y después se inactivó con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Por tanto, por ejemplo, un grupo formilo puede introducirse utilizando N,N-dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes de halógeno aromáticos pueden, alternativamente, someterse a reacciones catalizadas con metales (por ejemplo, paladio o cobre) para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heteroarilo, alquenilo, alquinilo, tio o amino. Los procedimientos adecuados que pueden emplearse incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.
- 15 Los sustituyentes halógenos aromáticos también pueden experimentar un desplazamiento nucleófilo después de la reacción con un nucleófilo apropiado tal como una amina o un alcohol. Ventajosamente, dicha reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada en presencia de irradiación de microondas.
- 20 Los compuestos de la presente invención se analizaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad de MEK y la activación (ensayos primarios) y por sus efectos biológicos sobre las células en crecimiento (ensayos secundarios) como se describe a continuación. Los compuestos que tienen una  $\text{CI}_{50}$  de inferior a  $10\ \mu\text{M}$  (más preferiblemente inferior a  $5\ \mu\text{M}$ , incluso más preferiblemente inferior a  $1\ \mu\text{M}$ , más preferiblemente inferior a  $0,5\ \mu\text{M}$ ) en el ensayo de actividad de MEK del Ejemplo 1a o 1b,  $\text{CI}_{50}$  de inferior a  $5\ \mu\text{M}$  (más preferiblemente inferior a  $0,1\ \mu\text{M}$ , más preferiblemente inferior a  $0,01\ \mu\text{M}$ ) en el ensayo de activación de MEK del ejemplo 2,  $\text{CE}_{50}$  inferior a  $10\ \mu\text{M}$  (más preferiblemente inferior a  $5\ \mu\text{M}$ , más preferiblemente inferior a  $0,5\ \mu\text{M}$ ) en el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 3, y / o  $\text{CE}_{50}$  inferior a  $10\ \mu\text{M}$  (más preferiblemente inferior a  $1\ \mu\text{M}$ , más preferiblemente inferior a  $0,1\ \mu\text{M}$ ) en el ensayo de fosforilación de ERK del Ejemplo 4, son útiles como inhibidores de MEK.
- 25 La presente invención incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales de los mismos) y un vehículo (vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales de los mismos) y un vehículo (vehículo farmacéuticamente aceptable), que además comprende un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en el presente documento. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano) Las presentes composiciones son útiles también para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, ser humano).
- 30 Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar una enfermedad autoinmune, trastorno óseo destructivo, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades virales, enfermedades fibróticas o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Ejemplos de tales enfermedades / trastornos incluyen, entre otros, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, poliquístico enfermedad renal, insuficiencia cardiaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo de trasplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardiaca, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático, e infecciones virales tales como VIH, hepatitis (B) (VHB), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV). El dolor crónico, para los propósitos de la presente invención incluye, entre otros, dolor idiopático, y dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia, hipotiroidismo, inflamación, artritis, y dolor postoperatorio. El dolor neuropático se asocia con numerosas afecciones que incluyen, entre otras, inflamación, dolor postoperatorio, dolor del miembro fantasma, dolor por quemadura, gota, neuralgia del trigémino, dolor agudo herpético y postherpético, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión tisular, amputación de extremidades, dolor de artritis, y lesión nerviosa entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.
- 35 Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).
- 40 Las presentes compuestos y composiciones también son útiles para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, ser humano).
- 45 La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo para su uso en la inhibición del crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). En la presente invención también se incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una
- 50
- 55
- 60
- 65

composición del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

5 La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico tales como los descritos en el presente documento para su uso en la inhibición del crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). La presente invención incluye también una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente antiinflamatorio tal como los descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

15 La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y / o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y, opcionalmente, que comprende además un segundo agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades óseas destructivas, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades virales, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa. Ejemplos de tales enfermedades / trastornos incluyen, entre otros, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, poliquístico enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo de trasplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo de trasplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático, e infecciones virales tales como VIH, hepatitis (B) (VHB) , virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV).

25 La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y / o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y, opcionalmente, que comprende además un segundo agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por la diabetes) en un mamífero (por ejemplo, ser humano).

30 La presente invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y opcionalmente que comprende además un segundo agente terapéutico para su uso en la prevención de la implantación de los blastocistos en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

35 La presente invención incluye un método de uso de los presentes compuestos para el diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o tratamiento de las células de mamífero, organismos o afecciones patológicas asociadas.

40 Asimismo, se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el objetivo de matar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales de los mismos) o una composición del mismo cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de células anormales en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) al tratamiento con radiación que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de Fórmula I (y / o solvatos y sales de los mismos) o una composición de los mismos, que cantidad es eficaz es la sensibilización de células anormales al tratamiento con radiación.

45 La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo en el presente documento, el(los) "compuesto(s) activo(s)") se puede efectuar por cualquier método que permita la liberación de los compuestos en el sitio de acción. Estos métodos incluyen las vías oral, intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, inhalación y rectal.

50 La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto que esté siendo tratado, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescriba. Sin embargo, una dosificación eficaz se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, ésta podría ascender a alrededor de 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En algunos casos, niveles de dosis inferiores al límite inferior del intervalo mencionado en lo que antecede pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis incluso mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis grandes se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrar a lo largo del día.

60 El compuesto activo se puede aplicar como una terapia única o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos, por ejemplo los descritos en el presente documento. Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

65 La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema, o

para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

5 Ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol acuoso o de dextrosa. Tales formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

10 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, se pueden emplear junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco a menudo son  
15 útiles a efectos de la formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el compuesto activo en ellas se puede combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones de los mismos.

Métodos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica. Véanse ejemplos en Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª edición (1975).

## Ejemplos

### Abreviaturas

30	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
35	DMF	Dimetilformamida
	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HCl	Ácido clorhídrico
40	HM-N	Isolute® HM-N es una forma modificada de tierras de diatomea que puede absorber eficientemente muestras acuosas
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	LDA	Diisopropilamida de litio
	MeOH	Metanol
45	NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato sódico
	NaOH	Hidróxido sódico
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetrakis(trifenilfosfina)paladio, (0)
	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Tris(dibenciliden acetona)dipaladio (0)
	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio, (II)
50	Si-SPE	Isolute® precargado cartucho de cromatografía ultrarrápida de sílice
	THF	Tetrahidrofurano
	Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis (difenilfosfina) xanteno
	Condiciones experimentales generales	

55 Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro con una sonda de triple de 5 mm de resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con relación a tetrametilsilano. Se han usado las abreviaturas siguientes: br = señal ancha, s = singlete, d = doblete dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete.

60 Los experimentos de cromatografía de líquidos de Alta Presión - espectrometría de masas (CLEM) se realizaron para determinar los tiempos de retención (T<sub>r</sub>) y los iones de masa asociados utilizando uno de los métodos siguientes.

Método A: Los experimentos realizados en un espectrómetro de cuadrupolo Waters Micromass ZQ vinculado a un sistema Hewlett Packard HP 1100 LC con detector de matriz de diodos. Utiliza una columna Higgins Clipeus 5 micrómetros C18 100 3,0 mm y un caudal de 1 ml / minuto. El sistema de disolventes inicial fue 95 % de agua que contiene ácido fórmico al 0,1% (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) durante el primer minuto seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los

próximos 14 minutos. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante otros 5 minutos.

Método B: Los experimentos realizados en un espectrómetro de masas de cuadrupolo Waters Platform LC vinculado a un sistema Hewlett Packard HP 1100 LC con detector de matriz de diodos y automuestreador de 100 posiciones utilizando una columna Phenomenex Luna C18 (2) 30 x 4,6 mm y un caudal de 2 ml / minuto. El sistema disolvente fue 95 % de disolvente A y 5% de disolvente B durante los primeros 0,50 minutos seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema disolvente final se mantuvo constante durante otros 0,50 minutos.

Los experimentos de microondas se llevaron a cabo usando un Personal Chemistry Emrys Initiator™ o Optimizer™, que utiliza un resonador de modo único y el ajuste de campo dinámico, ambos dan reproducibilidad y control. Se pueden alcanzar temperaturas de 40-250 °C y presiones de hasta 20 bares.

#### Ejemplo 1a Ensayo de MEK (ensayo de actividad de MEK)

Se usa MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insecto como fuente de actividad enzimática a una concentración final en el ensayo de quinasa de 62,5 nM.

El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 50 μM utilizando GST-ERK1 recombinante producida en *E. coli* como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofococianina (XL665) y un anti-fosfo (Thr202 / Tyr204) ERK anticuerpo conjugado con europio-criptato. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 doblemente fosforilada en Thr202 y Tyr204. Cuando ambos anticuerpos están unidos a ERK1 (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofococianina se produce después de la excitación a 340 nm, lo que resulta en que se emite fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

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

La  $CI_{50}$  se define como la concentración a la que un compuesto dado logra una inhibición del 50 % de control. Los valores de  $CI_{50}$  se calcularon utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

#### Ejemplo 1b Ensayo de MEK (ensayo de actividad de MEK)

Se usa MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insecto como fuente de actividad enzimática a una concentración final en el ensayo de quinasa de 15 nM.

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

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

La  $CI_{50}$  se define como la concentración a la que un compuesto dado logra una inhibición del 50 % de control. Los valores de  $CI_{50}$  se calcularon utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

Los compuestos de los Ejemplos 5-8 y 10-12 mostraron una  $CI_{50}$  inferior a 10 μM en el ensayo descrito ya sea en el Ejemplo 1a o en el 1b, la mayoría de estos compuestos exhibieron una  $CI_{50}$  de menos de 5 μM.

#### Ejemplo 2 Ensayo de bRafK (ensayo de activación de MEK)

Se usa la bRaf mutante activada constitutivamente expresada en células de insecto como fuente de actividad enzimática.

El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 200 μM utilizando GST-MEK1 recombinante producida en *E. coli* como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando HTRF y reactivos suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofococianina (XL665) y un anticuerpo anti-fosfo (Ser217/Ser221) MEK conjugado con europio-criptato. El anticuerpo anti-fosfo reconoce MEK

doblemente fosforilada en Ser217 y Ser221 o fosforilada de forma sencilla en Ser217. Cuando ambos anticuerpos están unidos a MEK (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina se produce después de la excitación a 340 nm, lo que resulta en que se emite fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

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

La  $CI_{50}$  se define como la concentración a la que un compuesto dado logra una inhibición del 50 % de control. Los valores de  $CI_{50}$  se calcularon utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

En este ensayo, los compuestos de los Ejemplos 5-7 y 10 mostraron una  $CI_{50}$  inferior a 5  $\mu$ M.

### 15 Ejemplo 3 Ensayo de proliferación celular

Los compuestos se ensayaron en un ensayo de proliferación celular utilizando las siguientes líneas celulares.

Carcinoma colorrectal humano HCT116 (ATCC)  
Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

Ambas líneas celulares se mantienen en medio DMEM / F 12 (1: 1) (Gibco) suplementado con 10 % de FCS a 37 °C en un incubador humidificado con 5 % de  $CO_2$ .

Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2000 células / pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en 0,83 % de DMSO. Las células se cultivan durante 72 horas más y un volumen igual de reactivo CellTiter-Glo (Promega) se añade a cada pocillo. Esto lisa las células y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP liberado (y por tanto proporcional al número de células en el pocillo) que se pueden detectar utilizando un luminómetro multipocillo.

La  $CE_{50}$  se define como la concentración a la que un compuesto dado logra una inhibición del 50 % de control. Los valores de  $CE_{50}$  se calcularon utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

En este ensayo, los compuestos de los Ejemplos 5 y 10 mostraron una  $CE_{50}$  inferior a 10  $\mu$ M, en cualquiera de las líneas celulares.

### Ejemplo 4 Ensayo basado en células de fosfo-ERK

Los compuestos se analizan en un ELISA de fosfo-ERK basado en células utilizando las siguientes líneas celulares.

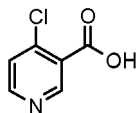
Carcinoma colorrectal humano HCT116 (ATCC)  
Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

Ambas líneas celulares se mantienen en medio DMEM / F 12 (1: 1) (Gibco) suplementado con 10 % de FCS a 37 °C en un incubador humidificado con 5 % de  $CO_2$ .

Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2000 células / pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en 0,83 % de DMSO. Las células se cultivan durante 2 horas o 24 horas adicionales, se fijan con formaldehído (2 % final) y se permeabilizan con metanol. Tras el bloqueo con TBST-3 % de BSA, las células fijadas se incuban con el anticuerpo primario (anti-fosfo ERK de conejo) durante la noche a 4 °C. Las células se incuban con yoduro de propidio (colorante fluorescente de ADN) y la detección de p-ERK celular se realiza utilizando un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado con el colorante fluorescente Alexa Fluor 488 (Molecular Probes). La fluorescencia se analiza utilizando el Acumen Explorer (TTP Labtech), un citómetro de microplacas de escaneo láser y la señal de Alexa Fluor 488 se normaliza con respecto a la señal de PI (proporcional al número de células).

La  $CE_{50}$  se define como la concentración en el que un compuesto dado alcanza una señal a medio camino entre la respuesta basal y máxima. Los valores de  $CE_{50}$  se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

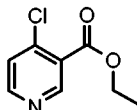
En este ensayo, los compuestos de los Ejemplos 5 y 10-12 mostraron una  $CE_{50}$  inferior a 10  $\mu$ M, en cualquiera de las líneas celulares.

Ejemplo 5Ácido 4-cloro-nicotínico

5

10 Siguiendo los procedimientos de Guillier et al (1995) J. Org. Chem. 60 (2): 292- 6, a una solución fría (-78 °C) de LDA (21 ml, 1,6 M en hexanos, 33,3 mmol) en THF anhidro (70 ml) se añadió 4-cloropiridina (5,0 g, 33,3 mmol) en una atmósfera de argón. Después de 1 hora a -78 ° C, la solución se vertió rápidamente sobre un lecho de CO<sub>2</sub> sólido contenido en un matraz cónico de 250 ml. Después de dejar que la solución de reacción se caliente a temperatura ambiente, la solución se inactivó con agua (30 ml). Los disolventes orgánicos volátiles se retiraron al vacío y la suspensión acuosa restante se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La fase acuosa se enfrió hasta 0 °C y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se envejeció durante 30 minutos y luego se recogió por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico (10 ml) frío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,2 g 61 %).

15

4-cloro-nicotinato de etilo

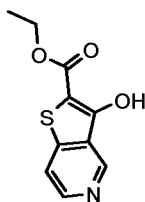
20

25 Una suspensión de ácido 4-cloro-nicotínico (3,0 g, 19,0 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró a sequedad y después destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml) para dar un sólido. El sólido resultante se añadió en porciones a una solución enfriada (0 °C) de etanol (25 ml) y DIPEA (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró a vacío antes de añadir agua (75 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml), después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, después se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite marrón (3,3 g, 94%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9,03 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,4 Hz, 0,5 Hz, 1H), 4,45 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

25

Éster etílico de ácido 3-hidroxi-tieno[3.2-c]piridin-2-carboxílico

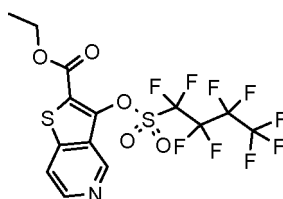
30



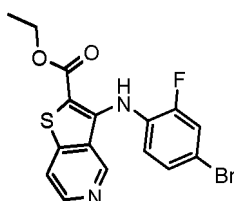
35

40 A una solución agitada enfriada (5 °C) de 4-cloro-nicotinato de etilo (1,55 g, 8,4 mmol) y éster etílico de ácido mercapto-acético (2,6 ml, 23,4 mmol) en DMF anhidro (30 ml), en atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (21.7 mmol, dispersión en aceite al 60%, 868 mg) en porciones durante 20 minutos. Se continuó agitando a 5 ° C durante 10 minutos, seguido por 1,5 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), se acidificó mediante la adición de ácido acético (1 ml), y posteriormente se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un sólido. El producto se trituró con éter dietílico. pentano (1: 1, 15 ml) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, 81%). CLEM (método B): T<sub>r</sub> = 2,21 min, M+H<sup>+</sup> = 224.

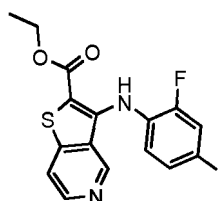
40

Éster etílico de ácido 3-(nonafluorobutan-1-sulfonyloxi)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

- 5 A una solución agitada de éster etílico de ácido 3-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (1,3 g, 5,82 mmol) y DMAP (35 mg, 0,29 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (2,5 ml, 14,0 mmol) y fluoruro de nonafluorobutilsulfonyloxi (1,36 ml, 7,56 mmol). Tras 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: Éter dietílico, gradiente 100: 0 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que cristalizó en reposo (420 mg, 14%). CLEM (método B):  $T_r = 4,46$  min,  $M+H^+ = 508$ .

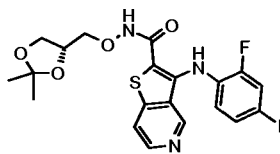
15 Éster etílico de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

- 20 Una solución desgasificada de éster etílico de ácido 3-(nonafluorobutano-1-sulfonyloxi)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (422 mg, 0,83 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (206 mg, 1,08 mmol),  $Pd_2dba_3$  (38 mg, 0,04 mmol), Xantphos (48 mg, 0,08 mmol) y DBU (316  $\mu$ l, 2,08 mmol) en tolueno (1 ml) se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La solución resultante se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*, para dar un residuo marrón. El residuo sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: Éter dietílico, gradiente 90: 10 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 64 %). CLEM (método B):  $T_r = 3,78$  min,  $M+H^+ = 395/397$ .

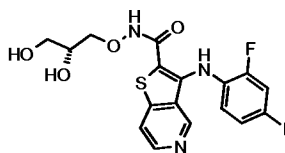
25 Éster etílico de ácido 3-(2-fluoro-4-fluoro-fenilamino)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico

- 30 Una mezcla de éster etílico de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (209 mg, 0,53 mmol), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,026 mmol), yoduro de sodio (159 mg, 1,06 mmol) y *trans-N, N'*-dimetil-1,2-diamina ciclohexano (8,5  $\mu$ l, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se calentó a 105 °C durante 24 horas en atmósfera de argón. Se añadieron yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,026 mmol) y *trans-N, N'*-dimetil-1, 2-diamina ciclohexano (8,5  $\mu$ l, 0,053 mmol) y se continuó calentando durante otras 24 horas. Una vez que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y 10% v / v 0,880 amoníaco / agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó, después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida Si-SPE (eluyendo con pentano: éter dietílico, gradiente 90: 10 a 70:30) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (174 mg, 74 %). CLEM (método B):  $T_r = 3,97$  min,  $M+H^+ = 443$ .

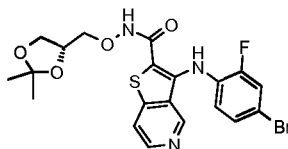
40

((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida de éster etílico de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

5 Una mezcla de éster etílico de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol), en solución acuosa de NaOH 1N (0,12 ml, 0,12 mmol) y etanol (2 ml) se calentó a 65 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró y después se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 2 ml) para dar un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (2 ml) y se añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetil) hidroxilamina (27 mg, 0,23 mmol), EDCI (27 mg, 0,14 mmol), HOBT (21 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (59 l, 0,34 mmol).  
10 Después de agitar durante 19 horas el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: éter dietílico, gradiente 80: 20 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (18 mg, 30 %). CLEM (método B):  $T_r = 3,09$  min,  $M+H^+ = 544$ .

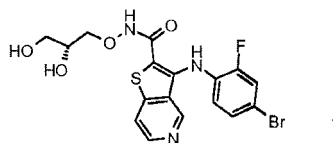
((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)amida de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

20 ((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetoxi)amida de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (18 mg, 0,03 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 gota). La mezcla se dejó en agitación durante 2 horas y después se evaporó a sequedad para dar un residuo. El residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), agua (20 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida  
25 (Si-SPE, DCM: MeOH, gradiente 98: 20 a 92:8) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 mg, 50 %). CLEM (Método A):  $R_7 = 6,32$  min,  $M+H^+ = 504$ . RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH, 400 MHz) 8,56 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 10,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H).

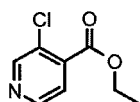
**Ejemplo 6**((R)-2,2-dimetil-[1,3,31]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

35 Una mezcla de éster etílico de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (36 mg, 0,09 mmol), en solución acuosa de NaOH 1N (0,10 ml, 0,10 mmol) y metanol (2 ml) se calentó a 65 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 2 ml) para dar un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (2 ml) y se añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetil) hidroxilamina (22 mg, 0,18 mmol), EDCI (22 mg, 0,12 mmol), HOBT (17 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (48  $\mu\text{l}$ , 0,28 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo amarillo. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (20 ml) seguido de salmuera (10 ml) antes de aislar la capa orgánica, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: éter dietílico, gradiente 90: 10 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (18 mg, 41 %). CLEM (método B):  $T_r = 3,03$  min,  $M+H^+ = 496/498$ .

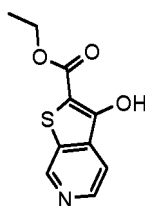


((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)amida de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

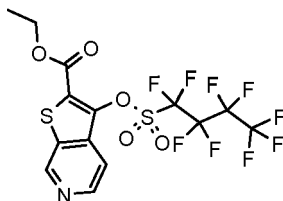
- 5 Una solución de ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi) –amida de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (18 mg, 0,036 mmol) en metanol (1 ml) se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (5 g). Después, el cartucho se lavó con metanol (15 ml) antes de que el producto deseado se eluyera usando amoníaco 2 M en MeOH y el eluyente recogido se concentró después para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, DCM: MeOH, gradiente 100: 0 a 94:6) para proporcionar el
- 10 compuesto del título como un sólido blanquecino (9 mg, 53 %). CLEM (Método A):  $R_7 = 5,59$  min,  $M+H^+ = 456458$ . RMN de  $^1H$  ( $d_4$ -MeOH, 400 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J = 10,6$  Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,80 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 8,5 Hz, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 2H).

15 **Ejemplo 7 (Ejemplo Comparativo)**Éster etílico de ácido 3-cloro-isonicotínico

- 20 Una suspensión de ácido 3-cloro-isonicotínico (1,0 g, 6,35 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró a sequedad y después destiló azeotrópicamente con tolueno (10 ml) para dar un aceite. El aceite resultante se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución enfriada (0 °C) de etanol (15 ml) y DIPEA (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente
- 25 durante 18 horas, después se concentró a vacío antes de añadir agua (20 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, después se concentró para dar el compuesto del título como un aceite naranja (1,1 g, 94%). RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 8,72 (s, 1H), 8,59 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 4,9$  Hz, 0,5 Hz, 1H), 4,44 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,42 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

30 Éster etílico de ácido 3-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico

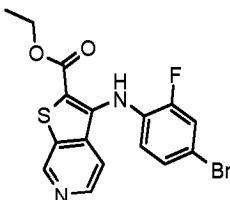
- 35 A una solución agitada enfriada (5 °C) de éster etílico de ácido 3-cloro-isonicotínico (1,11 g, 6,0 mmol) y éster etílico de ácido mercapto-acético (1,8 ml, 16,7 mmol) en DMF anhidro (20 ml), en atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (15,6 mmol, dispersión en aceite al 60%, 622 mg) en porciones durante 20 minutos. Se continuó agitando a 5 °C durante 20 minutos, seguido por 18 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), se acidificó mediante la adición de ácido acético (1 ml), y posteriormente se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: éter dietílico, gradiente 80: 20 a 30:70) para proporcionar el
- 40 compuesto del título como un sólido amarillo (1,33 g, 99 %). CLEM (método B):  $T_r = 2,57$  min,  $M+H^+ = 224$ .

Éster etílico de ácido 3-(nonafluorobutan-1-sulfonyloxi)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico

- 5 A una solución agitada de éster etílico de ácido 3-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (950 mg, 4,26 mmol) y DMAP (26 mg, 0,21 mmol) en DCM (12 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (1,8 ml, 10,2 mmol) y fluoruro de nonafluorobutilsulfonyloxi (0,99 ml, 5,53 mmol). Tras 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando un aceite amarillo. El aceite se purificó por
- 10 cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: Éter dietílico, gradiente 90: 10 a 65:35) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro que cristalizó en reposo (678 mg, 31 %). CLEM (método B):  $T_r = 4,49$  min,  $M+H^+ = 508$ .

Éster etílico de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

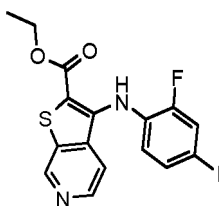
15



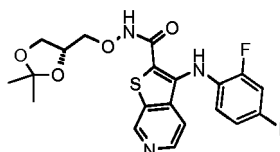
- Una solución desgasificada de éster etílico de ácido 3-(nonafluorobutano-1-sulfonyloxi)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (678 mg, 1,33 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (329 mg, 1,73 mmol),  $Pd_2dba_3$  (61 mg, 0,07 mmol), Xantphos (78 mg, 0,14 mmol) y DBU (509  $\mu$ l, 3,35 mmol) en tolueno (3 ml) se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo (70 ml). La solución resultante se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*, para dar un
- 20 aceite naranja. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: Éter dietílico, gradiente de 90:10 a 50:50) seguida de cristalización en acetato de etilo: pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (353 mg, 67%). CLEM (método B):  $T_r = 4,08$  min,  $M+H^+ = 395/397$ .
- 25

Éster etílico de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

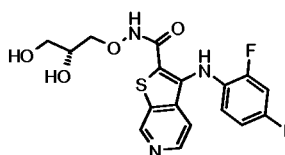
30



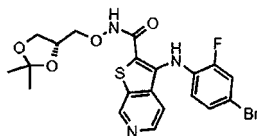
- Una mezcla de éster etílico de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (288 mg, 0,73 mmol), yoduro de cobre (I) (7 mg, 0,036 mmol), yoduro de sodio (219 mg, 1,46 mmol) y *trans-N, N'*-dimetil-1,2-diamina ciclohexano (10,4 mg, 0,073 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se calentó a 105 °C durante 24 horas en atmósfera de
- 35 argón. Se añadieron yoduro de cobre (I) (7 mg, 0,036 mmol) y *trans-N, N'*-dimetil-1,2-diamina ciclohexano (10,4 mg, 0,073 mmol) y se continuó calentando durante otras 24 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre DCM (30 ml), amoniaco acuoso concentrado (2 ml) y agua (13 ml). Se aisló la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó, después residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (275 mg, 85%). CLEM (método B):  $T_r = 4,23$  min,  $M+H^+ = 443$ .
- 40

((R)-2,2-dimetil-[1,3,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico

5 Una mezcla de éster etílico de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (50 mg, 0,11 mmol), en solución acuosa de NaOH 1N (0,12 ml, 0,12 mmol) y etanol (2 ml) se calentó a 65 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró y después se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 2 ml) para dar un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (4 ml) y se añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetil) hidroxilamina (27 mg, 0,23 mmol), EDCI (27 mg, 0,14 mmol), HOBt (21 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (59  $\mu$ l, 0,34 mmol). Después de agitar durante 19 horas el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: éter dietílico, gradiente 80: 20 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (40 mg, 66 %). CLEM (método B):  $T_r = 3,30$  min,  $M+H^+ = 544$ .

((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)amida de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

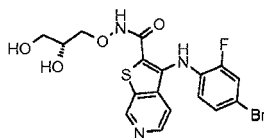
20 ((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetoxi)amida de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (40 mg, 0,07 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 gota). La mezcla se dejó en agitación durante 2 horas y después se evaporó a sequedad para dar un residuo. El residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 ml), agua (20 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, DCM: MeOH, gradiente 99: 1 a 92:8) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (21 mg, 57 %). CLEM (Método A):  $R_1 = 7,12$  min,  $M+H^+ = 504$ . RMN de  $^1\text{H}$  ( $d_4$ -MeOH, 400 MHz) 9,15 (s, 1H), 8,38 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 10,6$  Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 5,7$  Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (ddd,  $J = 8,5$  Hz, 2,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 6,56 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 8,5 Hz, 1H), 4,00-4,13 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 2H).

**Ejemplo 8 (Ejemplo Comparativo)**((R)-2,2-dimetil-[1,3,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico

40 Una mezcla de 3-(4-bromo-2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (63 mg, 0,16 mmol), en solución acuosa de NaOH 1N (0,17 ml, 0,17 mmol) y etanol (2 ml) se calentó a 65 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío y después el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 2 ml) para dar un residuo sólido. El residuo sólido resultante se disolvió en THF anhidro (2 ml) antes de añadir O-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetil) hidroxilamina (38 mg, 0,32 mmol), EDCI (38 mg, 0,20 mmol), HOBt (30 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (83  $\mu$ l, 0,48 mmol). Después de agitar durante 66 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo amarillo. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (20 ml) antes de aislar la capa orgánica, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: éter dietílico, gradiente 60: 40 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (61 mg, 77 %). CLEM (método B):  $T_r = 3,02$  min,  $M+H^+ = 496/498$ .

50

((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)amida de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico

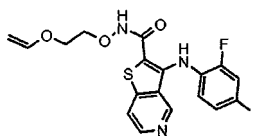


5 Una solución de ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi) –amida de ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (61 mg, 0,12 mmol) y 1 gota de HCl concentrado en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se repartió entre diclorometano (20 ml), agua (10 ml) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando un aceite amarillo. El residuo amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, DCM: MeOH, gradiente de 99: 1 a 92: 8), seguido de trituración con metanol / acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento (15 mg, 26 %): CLEM (Método A): Tr = 6,01 min, M+H<sup>+</sup> = 456/458. RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>4</sub>-MeOH, 400 MHz) 9,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,17 (ddd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,7 Hz, 8,7 Hz, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 2H), 3,53-3,64 (m, 2H).

15

### Ejemplo 9 (Ejemplo Comparativo)

(2-viniloxi-etoxi)-amida de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico



20

Una mezcla de éster etílico de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (124 mg, 0,28 mmol), en solución acuosa de NaOH 1N (0,30 ml, 0,30 mmol) y etanol (4 ml) se calentó a 65 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío y después el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 2 ml) para dar un residuo sólido. El residuo sólido se disolvió en THF anhidro (4 ml) antes de añadir O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (58 mg, 0,56 mmol), EDCI (67 mg, 0,35 mmol), HOBT (53 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (147 µl, 0,84 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se diluyó con agua (20 ml), después se extrajo con acetato de etilo (30 ml) seguido de diclorometano (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite amarillo. El residuo amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, diclorometano: metanol, gradiente 100: 0 a 98:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (91 mg, 65 %). CLEM (método B): T<sub>r</sub> = 3,05 min, M+H<sup>+</sup> = 500.

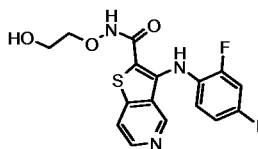
25

30

### Ejemplo 10

35

(2-hidroxietoxil-amida) de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico



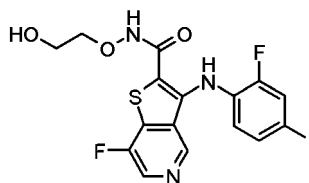
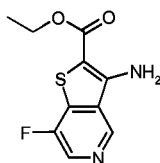
40

(2-viniloxi-etoxi)amida de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (91 mg, 0,18 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,5 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 2 horas y después se evaporó a sequedad para dar un residuo. El residuo resultante se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml), agua (20 ml) y DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando un sólido amarillo. El sólido amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, DCM: MeOH, gradiente 100: 0 a 98: 2) seguido de HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5 fenilo / hexilo, 0,1% de TFA en agua en un gradiente de metanol 95: 5 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (34 mg, 40 %). CLEM (Método A): T<sub>r</sub> = 6,00 min, M+H<sup>+</sup> = 474. RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>4</sub>-MeOH, 400 MHz) 8,68 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,7 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 10,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 6,7 (dd, J = 8,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 3,98 (t, J = Hz, 2H), 3,74 (t, J = Hz, 2H).

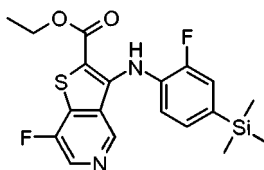
45

50

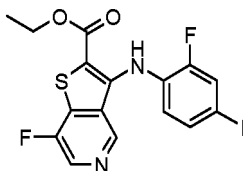
## Ejemplo 11

5 Éster etílico de ácido 3-amino-7-fluoro-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

10 A una mezcla de 4-cloro-5-fluoro-nicotinonitrilo (1,0 g, 6,4 mmol) y carbonato de potasio (4,4 g, 32 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C se añadió tioglicolato de etilo (0,73 ml, 6,7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, a temperatura ambiente durante 20 minutos y después a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, cuant.). CLEM (método B):  $T_r = 3,41$  min,  $M+H^+ = 241$ .

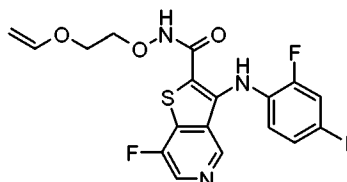
15 Éster etílico de ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

20 Una mezcla de éster etílico de ácido 3-amino-7-fluoro-tieno [3,2-c] piridin-2-carboxílico (360 mg, 1,5 mmol), éster 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (411 mg, 1,3 mmol),  $Pd_2dba_3$  (69 mg, 0,075 mmol), Xantphos (86 mg, 0,15 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (685 mg, 2,1 mmol) en tolueno (6 ml) se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite ®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, pentano: éter dietílico, gradiente 100: 0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (338 mg, 55 %). CLEM (método B):  $T_r = 5,20$  min,  $M+H^+ = 407$ .

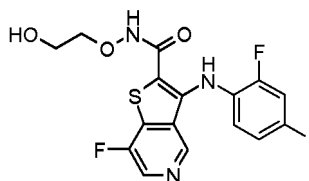
30 Éster etílico de ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

35 A una solución enfriada (0 °C) de ÁCIDO 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-tieno [3,2-c] piridin-2-carboxílico (330 mg, 0,81 mmol) en DCM (10 ml) se añadió monoclóruo de yodo (IM en DCM, 1,6 ml, 1,6 mmol) gota a gota. Una vez completada la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora, después se inactivó mediante la adición de solución de tiosulfato de sodio saturado (10 ml). La mezcla se agitó enérgicamente durante 10 minutos y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio seguido de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (358 mg, 54%). CLEM (método B):  $T_r = 4,72$  min,  $M+H^+ = 461$ .

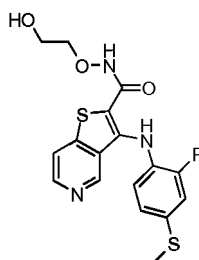
40

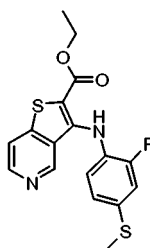
2-(viniloxi-etoxi)-amida de ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

- 5 A una solución de éster etílico de ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c] piridin-2-carboxílico (175 mg, 0,38 mmol) en IMS (4 ml) se añadió una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 1 hora antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (3 x 10 ml), y después se suspendió en THF (5 ml). Después, secuencialmente se añadió O-(2-viniloxi-etil)hidroxilamina (78 mg, 0,76 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,26 mL, 1,52 mmol), EDCI (146 mg, 0,76 mmol) y HOBt (103 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (Si-SPE, gradiente de metanol al 0-2% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (106 mg, 54%). CLEM (método B):  $T_r = 3,92$  min,  $M+H^+ = 518$ .

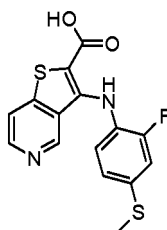
(2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

- 20 Una solución de (2-viniloxi-etoxi)-amida de ácido 7-fluoro-3- (2-fluoro-4-yodo-fenilamino) tieno [3,2-c] piridina-2-carboxílico (100 mg , 0,19 mmol) en una mezcla de metanol y DCM se cargó en un cartucho SCX-2 5 g, que se eluyó con metanol seguido de una solución 2 M de amoníaco en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna (Si-SPE, gradiente 0-40% de terc-butil dimetil éter en DCM y luego 10% de metanol en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (50 mg, 53%). CLEM (Método A):  $T_R = 9,60$  min,  $M+H^+ = 492$ . RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 400 MHz) 3,58 (2H, t, J = 4,89 Hz), 3,84 (2H, t, J = 4,91 Hz), 6,89 (1H, t, J = 8,76 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,41,2,15 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 5,61 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 8,25, 5,61 Hz), 8,53-8,59 (1H, m).

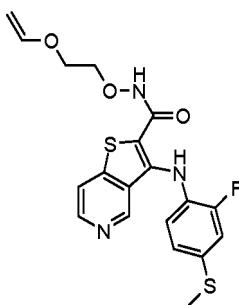
30 **Ejemplo 12**

Éster etílico de ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

- 5 Una solución desgasificada de éster etílico de ácido 3-(nonafluorobutano-1-sulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (0,74 g, 1,5 mmol), 2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamina (0,12 g, 0,76 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(0,035 g, 0,038 mmol), Xantphos (0,044 g, 0,076 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,32 g, 1,5 mmol) en tolueno (10 ml) se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se filtró a través de un lecho de Hyflo lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, gradiente 0-10% acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,16 g, 57%). CLEM (método B): Tr = 3,84 min, M+H+ = 363.

Ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

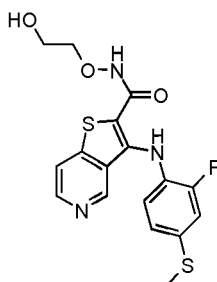
- 15 Una suspensión de éster etílico de ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (0,19 g, 0,52 mmol), en IMS (10 ml) se trató con hidróxido de sodio (solución acuosa al 1 M, 0,63 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar y después se concentró al vacío. El residuo bruto se trató con agua y la mezcla se ajustó a pH 5 con ácido acético. La suspensión resultante se filtró, el residuo recogió y se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido verde (0,107 g, 56%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

(2-viniloxi-etoxi)-amida de ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

- 25 Una suspensión de ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (0,107 g, 0,32 mmol) en diclorometano seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C y se trató con DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,081 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se resuspendió en diclorometano seco (1 ml) y se trató gota a gota con una solución de O-(2-viniloxi-etil)hidroxilamina (0,066 g, 0,64 mmol) y DIPEA (0,167 ml, 0,96 mmol) en diclorometano seco (4 ml) antes de agitar durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó (agua, salmuera), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-SPE, gradiente 0-30 % acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,024 g, 18 %). CLEM (método B): T<sub>R</sub> = 3,17 min, M+H+420.

35

(2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico

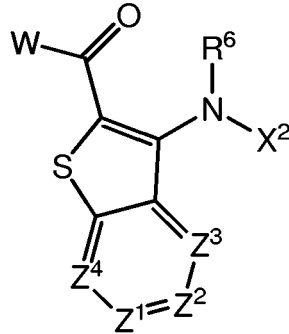


- 5 (2-viniloxi-etoxi)amida de ácido 3-(2-fluoro-4-metilsulfamil-fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico (20 mg, 0,048 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,01 ml, 0,12 mmol) antes de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se sometió a HPLC de fase inversa (0,1% HCO<sub>2</sub>H en el agua en un gradiente de acetonitrilo). Las fracciones adecuadas se combinaron y se liofilizaron al vacío para dar el compuesto del título (9 mg, 47 %): CLEM (Método A): T<sub>r</sub> = 6,36 min, M<sub>+H<sup>+</sup></sub> 394; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 3,58 (2 H, t, J = 4,89 Hz), 3,84 (2 H, t, J = 4,91 Hz), 6,89 (1 H, t, J = 8,76 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 8,41,2,15 Hz), 7,21-7,26 (1 H, m), 8,02 (1 H, d, J = 5,61 Hz), 8,45 (1 H, dd, J = 8,25, 5,61 Hz), 8,53-8,59 (1 H, m).
- 10



REIVINDICACIONES

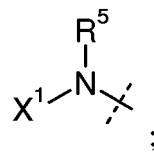
1. Un compuesto seleccionado de la Fórmula I



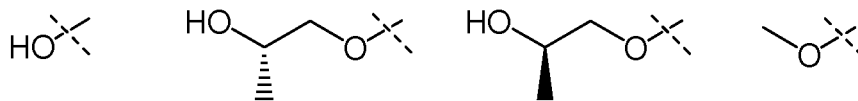
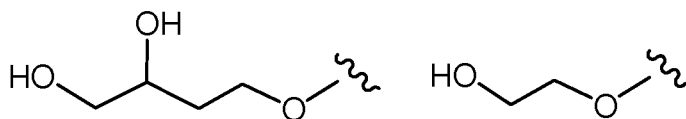
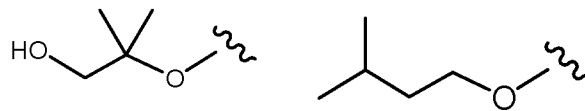
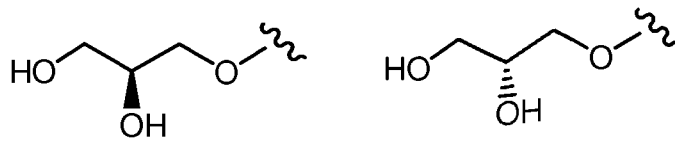
I

y solvatos y sales del mismo, en la que:

Z<sup>1</sup> es CR<sup>1</sup>;  
 Z<sup>2</sup> es N;  
 Z<sup>3</sup> es CR<sup>3</sup>;  
 Z<sup>4</sup> es CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de H y halo,  
 W es

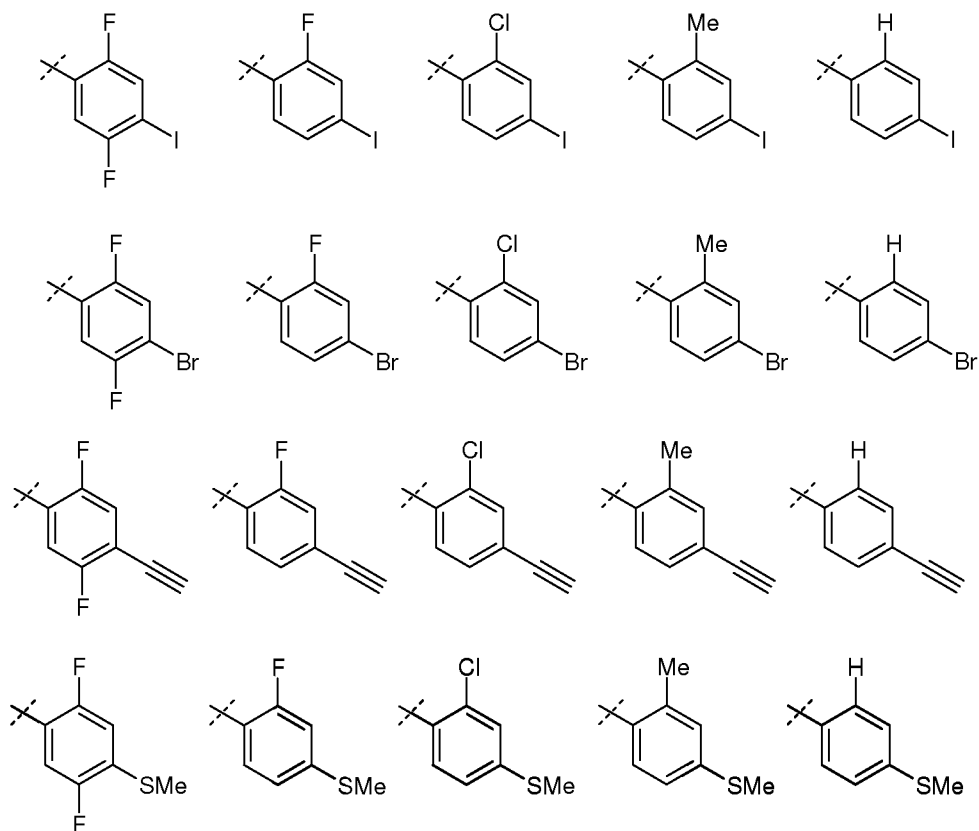


R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan de forma independiente de H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>;  
 X<sup>1</sup> se selecciona de



y

X<sup>2</sup> se selecciona de



5

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es H.

10

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> se selecciona de H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> se selecciona de H y F.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es H o metilo.

15

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> es H o metilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

20

- ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)amida de ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
- ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)amida de ácido 3-((4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico);
- (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 3-((2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico);
- (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 7-fluoro-3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico;
- (2-hidroxi-etoxi)-amida de ácido 3-((2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-tieno[3,2-c]piridin-2-carboxílico).

25

8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además un segundo agente quimioterapéutico o un segundo agente antiinflamatorio.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento, en donde el método es para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

35

11. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y opcionalmente un segundo agente quimioterapéutico en la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento, en donde el método es para tratar una enfermedad inflamatoria en un mamífero.

13. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y opcionalmente un segundo agente antiinflamatorio en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria en un mamífero.
- 5 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento, en donde el método es para tratar una enfermedad autoinmune, un trastorno destructivo óseo, trastornos proliferativos, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, una enfermedad fibrótica, una enfermedad neurodegenerativa, pancreatitis o una enfermedad renal en un mamífero.
- 10 15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y opcionalmente un segundo agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune, un trastorno destructivo óseo, trastornos proliferativos, una enfermedad infecciosa, una enfermedades viral, una enfermedad fibrótica, una enfermedad neurodegenerativa, pancreatitis o una enfermedad renal en un mamífero.
- 15 16. El uso de las reivindicaciones 11, 13 o 15, en el que dicho segundo agente quimioterapéutico o antiinflamatorio o terapéutico es para la administración secuencial o consecutiva a dicho mamífero.