

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 171**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 13155995 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2690101**

54 Título: **5-Anilinoimidazopiridinas y métodos de uso**

30 Prioridad:

19.12.2007 US 15129 P

16.05.2008 US 54014 P

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

21.09.2015

73 Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

PRICE, STEPHEN;
HEALD, ROBERT;
LEE, WENDY;
ZAK, MARK E. y
HEWITT, JOANNE FRANCES MARY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 546 171 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

5-Anilinoimidazopiridinas y métodos de uso

5 Campo de la invención

La invención se refiere a imidazopiridinas con actividad anti-neoplásica y más específicamente a imidazopiridinas que inhiben la actividad MEK quinasa. La invención también se refiere a los usos médicos de los compuestos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o para la inhibición de crecimiento celular anormal o para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

Antecedentes de la invención

En la búsqueda por comprender cómo Ras transmite señales extracelulares de crecimiento, la vía de MAP (proteína actividad por mitógenos) quinasa (MAPK) ha surgido como la vía crucial entre Ras unido a membrana y el núcleo. La vía de MAPK abarca una cascada de eventos de fosforilación que implican tres quinasas clave, concretamente Raf, MEK (MAP quinasa quinasa) y ERK (MAP quinasa). Ras unido a GTP activo provoca la activación y fosforilación indirecta de la Raf quinasa. Raf entonces fosforila MEK1 y 2 en dos restos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). MEK activada entonces fosforila únicamente sus sustratos conocidos, las MAP quinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK sucede en Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada dimeriza y después se traslada al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., *Cell* 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluyendo aunque sin limitación el transporte nuclear, la transducción de señales, la reparación del ADN, el ensamblaje del nucleosoma y la translocación, y el procesamiento y traducción del ARNm (Ahn et al., *Molecular Cell* 2000, 6, 1343-1354). Globalmente, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2 que provoca la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis et al., *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139).

Ha habido fuertes evidencias de que mutaciones genéticas y/o sobre-expresión de las proteína quinasas implicadas en la vía de MAP quinasa conduce a una proliferación celular incontrolada y, finalmente, a la formación de tumores, en enfermedades proliferativas. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que provocan la activación continua de esta vía 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, de nuevo provocando la activación de la vía de MAP quinasa. Se hallan formas oncogénicas mutadas de Ras 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 en bRaf en más del 60 % de los melanomas malignos (Davies, H. et al., *Nature* 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf provocan una cascada de MAP quinasa constitutivamente activa. Estudios de muestras de tumor primario y líneas celulares también han mostrado una activación constitutiva o sobre-activación de la vía de MAP quinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et al., *Oncogene* 1999, 18, 813-822).

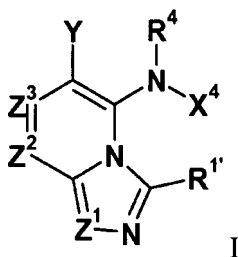
MEK ha surgido como una diana terapéutica atractiva en la vía de la cascada de MAP quinasa. MEK, corriente debajo de Ras y Raf, es altamente específica para la fosforilación de MAP quinasa; de hecho, los únicos sustratos conocidos para la fosforilación por MEK son las MAP quinasas, ERK1 y 2. La inhibición de MEK ha demostrado tener beneficio terapéutico potencial en varios estudios. Por ejemplo, inhibidores de molécula pequeña de MEK han demostrado inhibir el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratones desnudos, (Sebolt-Leopold et al., *Nature-Medicine* 1999, 5 (7), 810-816); Trachet et al., *AACR* Abr. 6-10, 2002, Póster nº 5426; Tecle, H. IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, Sep. 9-10, 2002), bloquear la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de enero de 2001) e inhibir el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., *J Clin Invest* 2001, 108 (6), 851-859).

También se han analizado varios inhibidores de molécula pequeña de MEK en, por ejemplo, el documento WO 02/06213, el documento WO 03/077855 y el documento WO 03/077914. El documento US 2005/153942 desvela inhibidores de MEK que se basan en pirazolo-piridinas sustituidas por grupos N-alcoxi-carboxamida y grupos fenilamino adyacentes. El documento US 2005/049276 describe inhibidores adicionales de MEK basados en imidazopiridinas sustituidas por grupos N-hidroxiálquil-carboxamida y fenilamino adyacentes. Aún existe la necesidad de nuevos inhibidores de MEK como agentes terapéuticos eficaces y seguros para tratar diversas patologías proliferativas, tales como afecciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades moduladas por la cascada de MEK.

Sumario de la invención

La invención se refiere, en líneas generales, a imidazopiridinas según se exponen en las reivindicaciones con actividad anti-neoplásica y/o anti-inflamatoria, y más específicamente con actividad inhibidora de MEK quinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos e inflamatorios se caracterizan por la modulación de la función MEK quinasa, por ejemplo mediante mutaciones o sobre-expresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos nombrados

en las reivindicaciones caen dentro del alcance de la Fórmula I y son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer y/o enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide.



5 y sales de los mismos, en la que:

Z¹ es CR¹;

R¹ es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A o NR^AR^A;

R^{1'} es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A, o NR^AR^A;

10 donde cada R^A es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

Z² es CR²;

Z³ es CR³ o N;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹,

15 (CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹,

(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹,

(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹),

(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y)(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹,

(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)R¹¹,

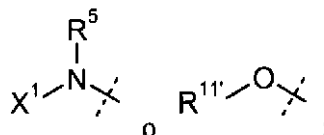
20 (CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo,

heterociclilo, arilo y heteroarilo;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;

Y es W-C(O)- o W';

W es



25 R⁵ es H o alquilo C₁-C₁₂;

X¹ se selecciona entre R^{11'} y -OR^{11'}; cuando X¹ es R^{11'}, X¹ se toma opcionalmente junto con R⁵ y el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2

30 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_n

C(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nC(Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nOR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_n

NR₁₆C(=Y)R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆C(=Y)OR₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₈C(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₇SO₂R₁₆,

(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nOS(O)₂(OR₁₆),

(CR₁₉R₂₀)_nOP(=Y)(OR₁₆)(OR₁₇), -(CR₁₉R₂₀)_nOP(OR₁₆)(OR₁₇), -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂R₁₆,

(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_n

35 SC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y)NR₁₆R₁₇ y R₂₁;

cada R^{11'} es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo,

arilo, o heteroarilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo,

heterociclilo, arilo o heteroarilo,

40 o R¹¹ y R¹², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8

miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente

sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -

O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -

CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-

45 C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo

C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo

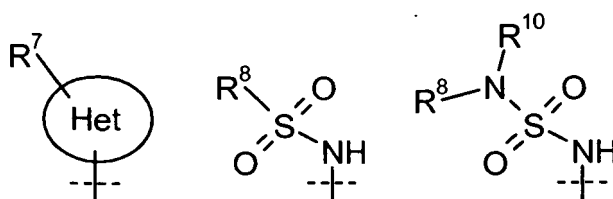
C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo

50 C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -

N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo y heteroarilo;

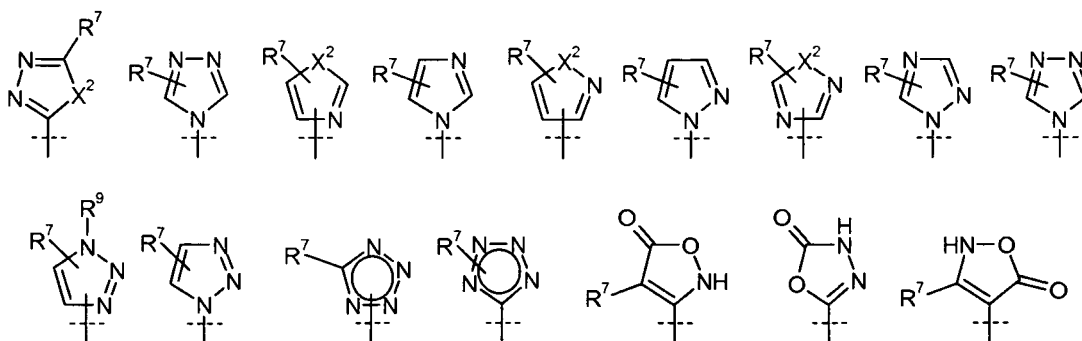
W' es



en la que



es



5

cada X² es independientemente O, S o NR⁹;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹)-(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y)(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

10

cada R⁸ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo y heteroarilo;

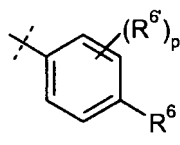
R⁹ se selecciona entre H, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_qOP(=Y)(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_qOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

20

R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;

25

X⁴ es



R⁶ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆)₃, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶ o -(CR¹⁹R²⁰)_n-SR¹⁶;

30

R⁶ es H, halo, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆)₃, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n-SR¹⁶, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

p es 0, 1, 2 para 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

q es 2 o 3;

35

en los que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo 1 de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R^A está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(alquilo C₁-C₆)₃, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y)(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷,

40

(CR₁₉R₂₀)_nS(O)(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_n S(O)₂(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y')R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y')OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y')NR₁₆R₁₇ y R₂₁;
 cada R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en los que dichos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂-SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);
 o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);
 R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-carbociclilo, -(CH₂)_n-heterociclilo y -(CH₂)_n-heteroarilo;
 R²¹ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en el que cada miembro de R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);
 cada Y' es independientemente O, NR²² o S; y
 R²² es H o alquilo C₁-C₁₂.

La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto según se expone en las reivindicaciones y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto según se expone en las reivindicaciones y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que comprende adicionalmente un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente anti-inflamatorio. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano). Las presentes composiciones también son útiles para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, ser humano).

La presente invención incluye compuestos de la presente invención para su uso en un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo, en solitario o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico.

La presente invención incluye compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo, en solitario o en combinación con un segundo agente anti-inflamatorio.

Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención definida por las reivindicaciones. Un especialista en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ningún modo a los métodos y materiales descritos. En caso de que uno o más de los materiales de la bibliografía, patentes, y similares incorporados difiera o contradiga la presente

solicitud, incluyendo aunque sin limitación los términos definidos, el uso de términos, las técnicas descritas, o similares, prevalecerá la presente solicitud.

Definiciones

5 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarburo saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, 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 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

20 El término "alqueno" se refiere 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, doble enlace sp^2 , en los que el radical alqueno incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) y similares.

25 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 triple enlace sp de carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilino ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propilino (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) y similares.

30 Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático, saturado o insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Pueden disponerse carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos, por ejemplo, en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y pueden disponerse carbocíclicos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o en forma de sistemas puenteados, tales como biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano y biciclo[3,2,2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, 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, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

40 "Ariilo" significa un radical hidrocarburo monovalente de 6-18 átomos de carbono obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos ariilo se representan en las estructuras ejemplares como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos a partir de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares.

45 Las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a 18 átomos en el anillo, en que el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos restantes en el anillo C, en el que uno o más átomos en el anillo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen más 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 entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros de 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]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 hasta la fecha), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que radicales heterocíclico están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 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, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo y azabicyclo[2,2,2]hexanilo. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo son ejemplos de un grupo heterocíclico en el que átomos en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O).

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de 5 o 6 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de que sea aromático) de 5-18 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo, piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxi piridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxi pirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono (engarzados a carbono) o a nitrógeno (engarzados a nitrógeno) cuando sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos o heteroarilos enlazados a carbono, están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos o heteroarilos enlazados a nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol, o p-carbolina.

El término "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en 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 a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, donde el objeto es prevenir o ralentizar (atenuar) un cambio fisiológico indeseado o trastorno, tal como el desarrollo o propagación de cáncer. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque sin limitación, el alivio de los síntomas, la disminución del grado de la enfermedad, la estabilización (es decir, ausencia de empeoramiento) de la patología, retardo o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación de la patología, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede indicar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o el trastorno así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en que tiene que prevenirse la afección o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retarda la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en este documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en algún grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en algún grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en algún grado, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. El nivel al cual el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para terapia contra el cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR).

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de forma intercambiable en la presente solicitud. "Crecimiento celular anormal", como se usa en este documento, salvo que se indique otra cosa, se refiere a 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 la sobre-expresión de un receptor de tirosina quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que sucede activación aberrante de tirosina quinasa; (3) cualquier tumor que prolifere mediante receptores de tirosina quinasa; (4) cualquier tumor que prolifere por activación aberrante de serina/treonina quinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que sucede activación aberrante de serina/treonina quinasa.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que está normalmente caracterizada por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, aunque sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer pulmonar incluyendo cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer

de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma del endometrio o uterino, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, leucemia aguda, así como cáncer de cabeza/cerebral y cuello.

5 Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU 11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth) Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuoona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimnustina; antibióticos tales como los antibióticos enediina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma1 y caliqueamicina omegal1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo neocarzinostatina y cromóforos relacionados de antibiótico enediina cromoproteicos), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuoona; elfornitina; acetato de eliptinio; una eptilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguzona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuoona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (libre de Cremofor), formulaciones nanoparticuladas modificadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes anti-hormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo 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 adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano del nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como

vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTTN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogénicos 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 (metaloproteinasa 2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de matriz), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), e inhibidores del receptor de tirosina quinasa de VEGF. Ejemplos de dichos inhibidores útiles de metaloproteinasa de matriz que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos/composiciones (tal como uno cualquiera de los compuestos del título de los EJEMPLOS 5-25) se describen en los documentos WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, patente de Estados Unidos N° 5.863.949, patente de Estados Unidos N° 5.861.510, y EP 780,386. Ejemplos de inhibidores del receptor de tirosina quinasa de VEGF incluyen 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 dentro del documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro del documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), y compuestos tales como los desvelados en las publicaciones PCT N° WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, y WO 98/13354).

Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos (tal como uno cualquiera de los compuestos del título de los EJEMPLOS 5-25) incluyen inhibidores de PI3K (fosfoinosítido-3 quinasa), tales como los presentados en Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; documento US 7173029; documento US 7037915; documento US 6608056; documento US 6608053; documento US 6838457; documento US 6770641; documento US 6653320; documento US 6403588; documento US 2008/0242665; documento WO 2006/046031; documento WO 2006/046035; documento WO 2006/046040; documento WO 2007/042806; documento WO 2007/042810; documento WO 2004/017950; documento US 2004/092561; documento WO 2004/007491; documento WO 2004/006916; documento WO 2003/037886; documento US 2003/149074; documento WO 2003/035618; documento WO 2003/034997; documento US 2003/158212; documento EP 1417976; documento US 2004/053946; documento JP 2001247477; documento JP 08175990; documento JP 08176070; documento US 6703414; y documento 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.), y GDC-0941 (inhibidor de PI3K, Genentech, Inc.).

La expresión "enfermedades inflamatorias" como se usa en esta solicitud incluye, aunque sin limitación, artritis reumatoide, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo, aunque sin limitación, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el pulmón, enfermedad fibrótica en el hígado y el riñón, enfermedad de Crohn, lupus, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relacionados con complicaciones diabéticas, fallo orgánico fibrótico en órganos tales como el pulmón, el hígado, el riñón, y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular tales como síndrome coronario agudo.

Un "agente anti-inflamatorio" es un compuesto útil en el tratamiento de la inflamación. Ejemplos de agentes anti-inflamatorios incluyen agentes terapéuticos proteicos inyectables tales como Enbrel®, Remicade®, Humira® y Kineret®. Otros ejemplos de agentes anti-inflamatorios incluyen agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID), tales como ibuprofeno o aspirina (que reducen el hinchamiento y alivian el dolor); fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) tales como metotrexato; 5-aminosalicilatos (sulfasalazina y los agentes sulfa-libres); 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 plaquetas; bloqueantes enzimáticos tales como Arava RTM. (leflunomida); y/o un agente protector del cartílago tal 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 el suministro de un fármaco (tal como los inhibidores de MEK desvelados en este documento y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen habitualmente en una formación de bicapa, similar a la disposición de los lípidos de las membranas biológicas.

El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes al uso de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles al compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre sus compañeros de imagen especular.

El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen conectividad y constitución química idéntica, pero se diferencian en las orientaciones de sus átomos en el espacio que no pueden interconvertirse mediante rotación

entorno a enlaces simples.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómeros con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares la una de la otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Pueden separarse mezclas de diastereómeros en 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 la una de la otra.

En el presente documento, las convenciones y definiciones estereoquímicas siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por tanto existen formas estereoisoméricas diferentes. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de las mismas, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula entorno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de giro de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero y una mezcla de se denomina habitualmente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina una mezcla racémica o un racemato, que puede suceder cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezclas racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

Las expresiones "tautómero" o "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructuras de energías diferentes que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio) y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto inorgánico u orgánico que establezca la carga en el compuesto precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Pueden tener múltiples contraiones casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, 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, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxí ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

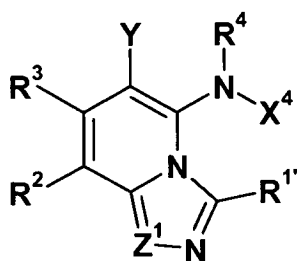
Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, 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, 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 otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

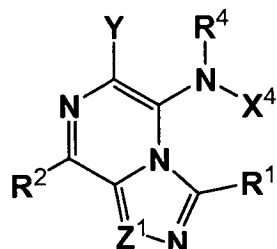
- 5 Un "solvato" se refiere a una asociación de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.
- 10 La expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen acetilo y trialkilsililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfonietilo, 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. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

25 Las expresiones "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención", "imidazopiridinas", a menos que se indique otra cosa, incluyen compuestos/imidazopiridinas según se exponen en las reivindicaciones y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos de los mismos. $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{11}$; n es 0; y Z^1 es N, entonces dicho R^{11} o R^{12} no es arilo; cuando Z^1 es N, entonces R^3 no es CH_2 -arilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I.

30 En una realización de la presente invención, los compuestos son de fórmula I-a o I-b y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, o como se ha definido en la realización descrita anteriormente.



I-a



I-b

35 En una realización de la presente invención, R^2 es H, halo, CF_3 o alquilo C_1-C_3 ; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

40 En otra realización de la presente invención, R^2 es H, metilo, CF_3 , F o Cl; y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

45 En otra realización de la presente invención, R^2 es H, F o Cl; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

En una realización de la presente invención, R^3 es H, halo, CF_3 , o alquilo C_1-C_3 ; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I o I-a, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

50 En otra realización de la presente invención, R^3 es H, metilo, CF_3 , F o Cl; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I o I-a, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

55 En otra realización de la presente invención, R^3 es H, F o Cl; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I o I-a, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

5 En una realización de la presente invención, R¹ es H o alquilo C₁-C₃; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. En otra realización, R¹ es H, y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

En una realización de la presente invención, Z¹ es CR¹ y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

10 En una realización de la presente invención, Z¹ es N y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I o I-a, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

15 En otra realización de la presente invención, Z¹ es CR¹ y R¹ es H o alquilo C₁-C₃; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se han definido en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. En otra realización, R¹ es H y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En otra realización, R¹ es metilo, y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 En una realización de la presente invención, R⁴ es H o alquilo C₁-C₆; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

25 En otra realización de la presente invención, R⁴ es H o metilo; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En otra realización de la presente invención, R⁴ es H; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

30 En una realización de la presente invención, R⁵ es H o alquilo C₁-C₆; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización de la presente invención, R⁵ es H o metilo; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 En otra realización de la presente invención, R⁵ es H; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización de la presente invención, R⁵ es metilo; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

40 En una realización de la presente invención, X¹ es OR^{11'}; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b; o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

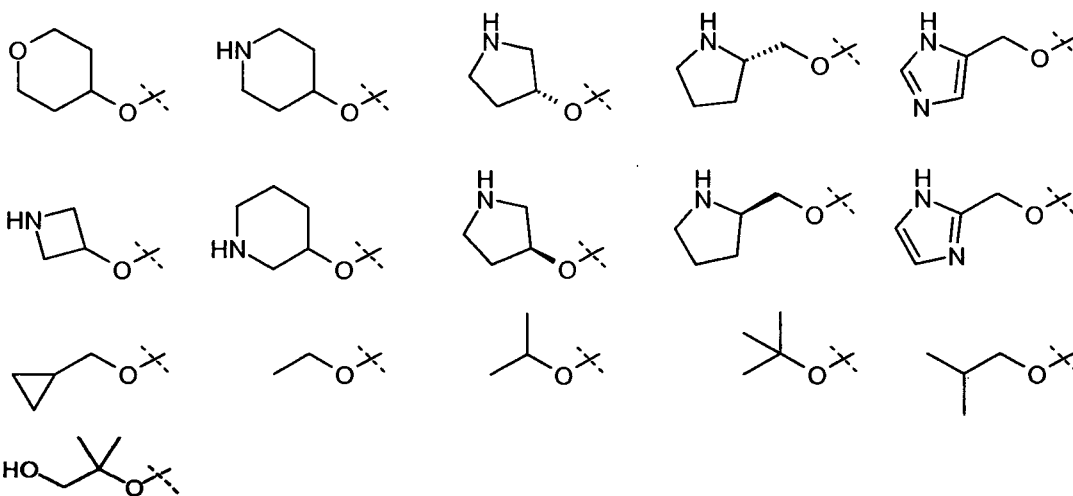
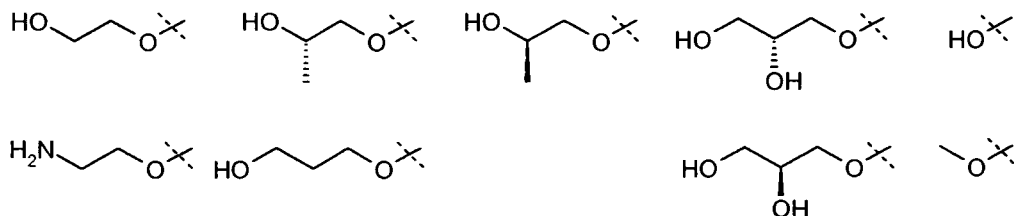
45 En otra realización de la presente invención, X¹ es OR^{11'} donde R^{11'} es H o alquilo C₁-C₁₂ (por ejemplo, alquilo C₁-C₆) sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nOR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆C(=Y)R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆C(=Y)OR₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₈C(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₇SO₂R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nOS(O)₂(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nOP(=Y)(OR₁₆)(OR₁₇), -(CR₁₉R₂₀)_nOP(OR₁₆)(OR₁₇), -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y)NR₁₆R₁₇, y R₂₁; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

50 En otra realización de la presente invención, X₁ es OR_{11'} donde R_{11'} es heterociclilo (por ejemplo, heterociclilo de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nOR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆C(=Y)R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆C(=Y)OR₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₈C(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₇SO₂R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nOC(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nOS(O)₂(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nOP(=Y)(OR₁₆)(OR₁₇), -(CR₁₉R₂₀)_nOP(OR₁₆)(OR₁₇), -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nS(O)₂(OR₁₆), -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSC(=Y)NR₁₆R₁₇ y R₂₁; y todas las otras variables son como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

55 En otra realización de la presente invención, X₁ es OR_{11'} donde R₁₁ es heterociclilo de 4 a 6 miembros que tienen 1 átomo de anillo de nitrógeno, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)R₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)OR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nC(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nOR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nSR₁₆, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆C(=Y)R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₆C(=Y)OR₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₈C(=Y)NR₁₆R₁₇, -(CR₁₉R₂₀)_nNR₁₇SO₂R₁₆, -

5 $(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{R}_{16}$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{OR}_{16}$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}_{16})$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}_{16})(\text{OR}_{17})$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{OP}(\text{OR}_{16})(\text{OR}_{17})$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}_{16}$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{16}$, $(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}_{16})$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}_{16})$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{R}_{16}$, $(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{OR}_{16}$, $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ y R_{21} ; y todas las otras variables son como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o como ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

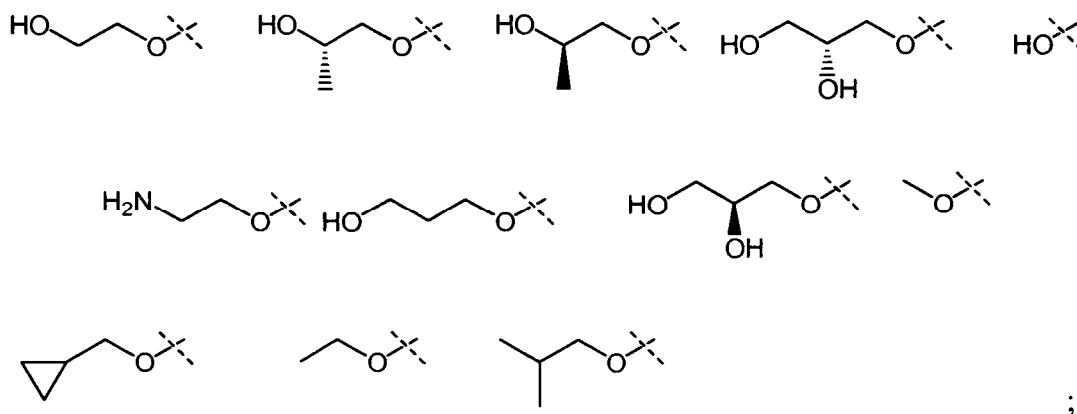
En otra realización de la presente invención, X^1 es:



10

15 y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

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



20

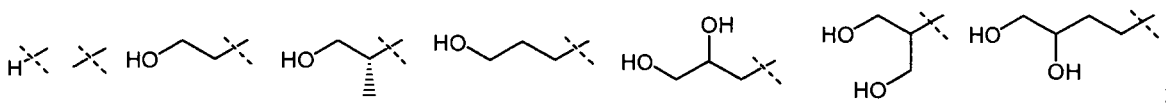
y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11} ; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

25 En otra realización de la presente invención, X^1 es R^{11} donde R^{11} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{Si}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y})\text{R}_{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y})\text{OR}_{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, -

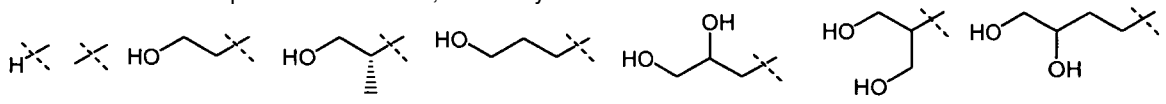
5 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ y R^{21} ; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 En otra realización de la presente invención, X^1 es



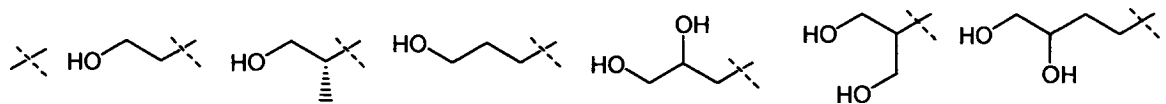
y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 En otra realización de la presente invención, R^5 es H y X^1 es



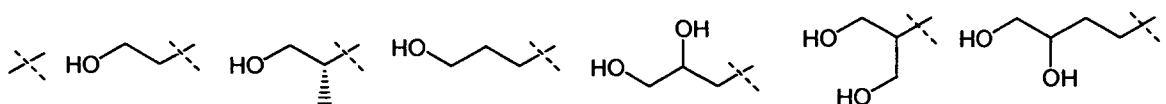
y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 En otra realización de la presente invención, X^1 es



y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

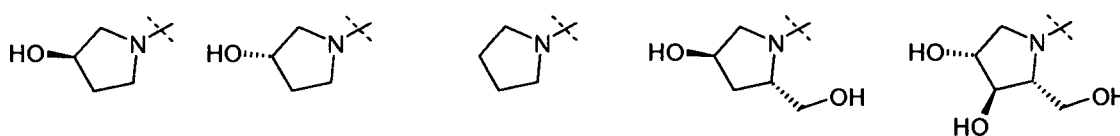
25 En otra realización de la presente invención, R^5 es metilo y X^1 es

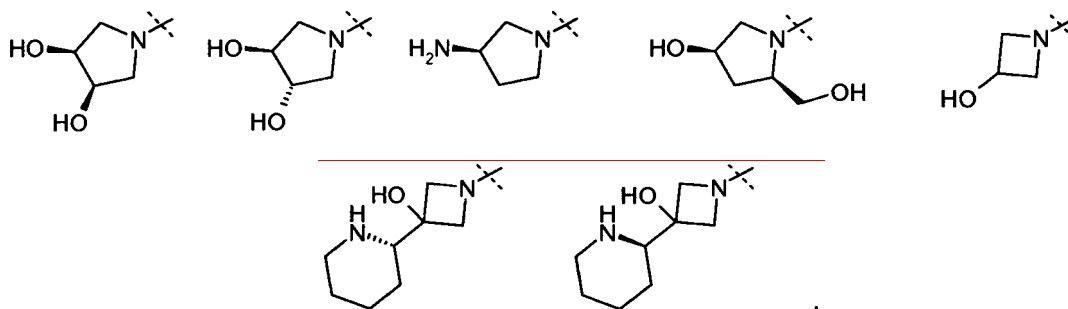


y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 En una realización de la presente invención, X^1 es $\text{R}^{11'}$ y X^1 se toman junto con R^5 y el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un anillo cíclico saturado de 4-5 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, en el que dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ y R^{21} ; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

45 En otra realización de la presente invención, W es:





5 y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

10 En una realización de la presente invención, W es -OR^{11'}, en la que R^{11'} es H o alquilo C₁-C₁₂; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización de la presente invención, W es -OR^{11'} donde R^{11'} es H; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 En otra realización de la presente invención, W es -OR^{11'} donde R^{11'} es alquilo C₁-C₆; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

20 En una realización de la presente invención, W' es -NHSO₂R⁸; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

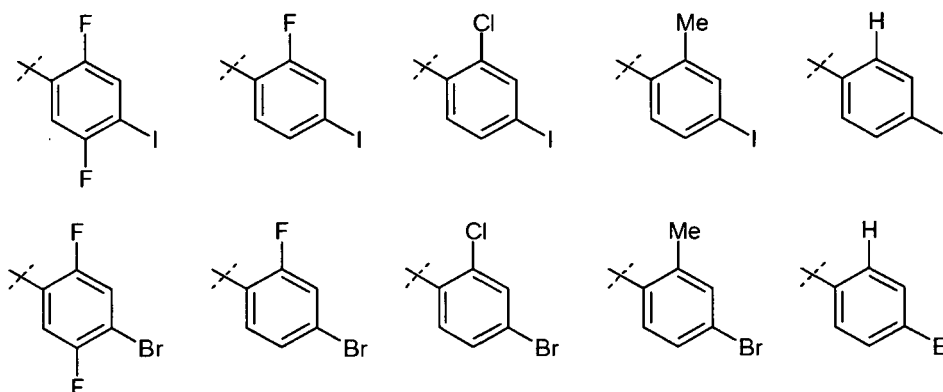
En una realización de la presente invención, R⁶ es halo, alquilo C₂-C₈, carbociclilo o -SR¹⁶; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

25 En otra realización de la presente invención, R⁶ es halo, alquilo C₂-C₃, carbociclilo C₃ o -SR¹⁶ donde R¹⁶ es alquilo C₁-C₂; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

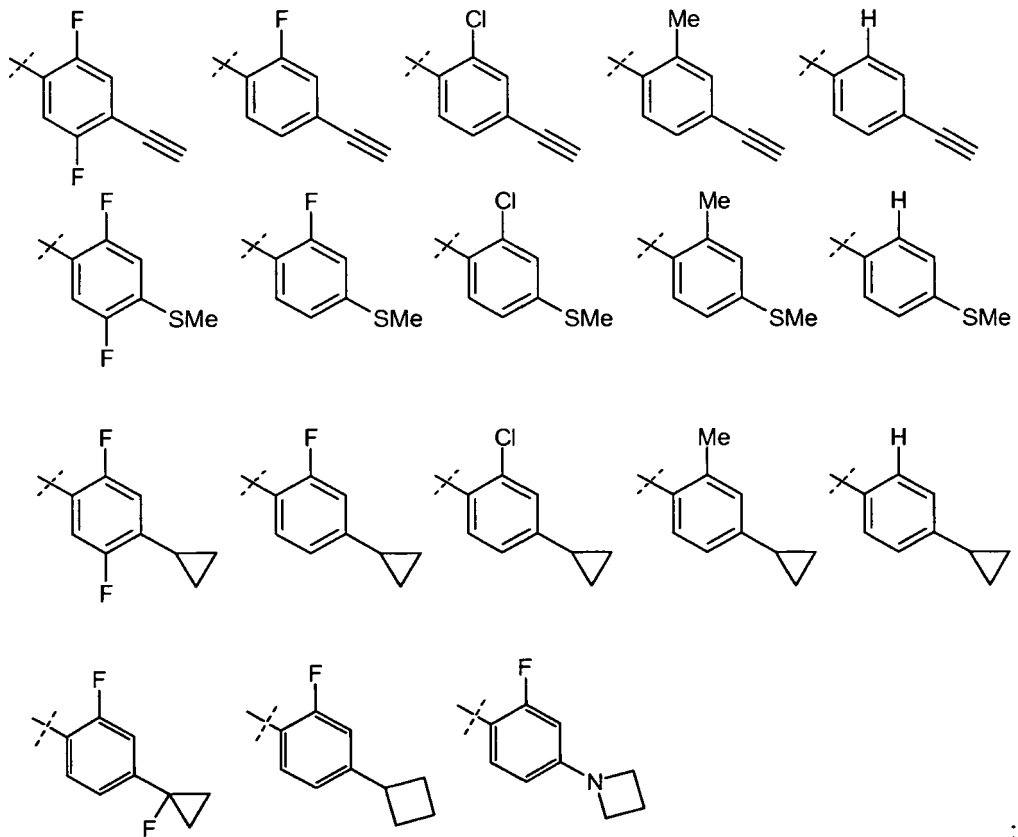
30 En una realización de la presente invención, R^{6'} es H, halo, o alquilo C₁-C₃; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

En una realización de la presente invención, p es 1 o 2; y todas las otras variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

35 En otra realización de la presente invención, X⁴ es



40



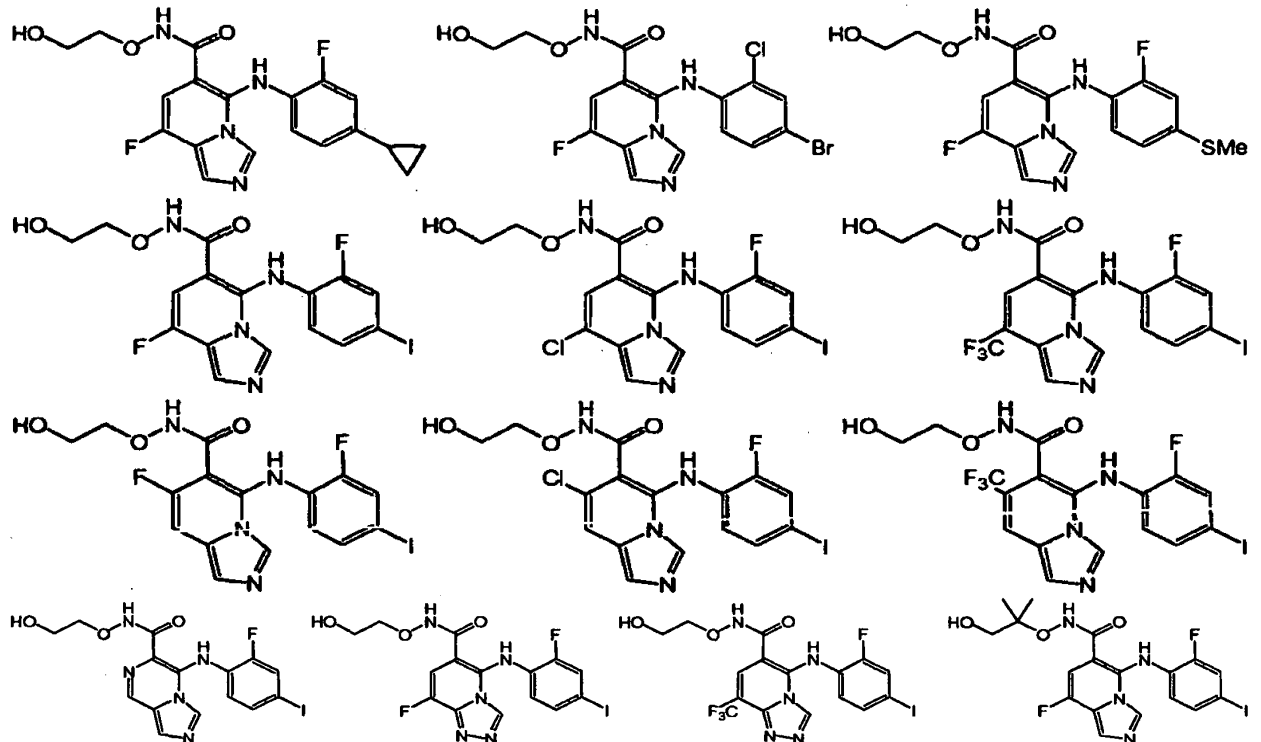
y todas las demás variables son como se han definido en la fórmula I, I-a o I-b, o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones anteriores.

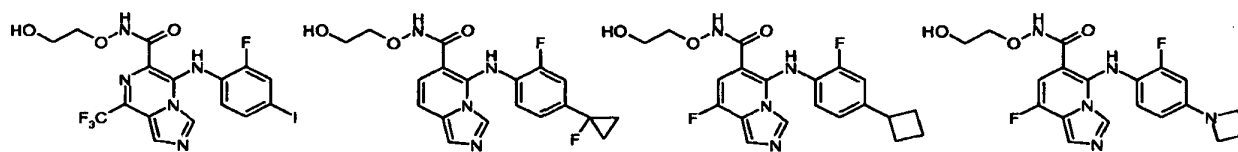
5

En otra realización de la presente invención, X⁴ es

Otra realización de la presente invención incluye compuestos descritos en los EJEMPLOS 5-25 y los compuestos de más abajo:

10

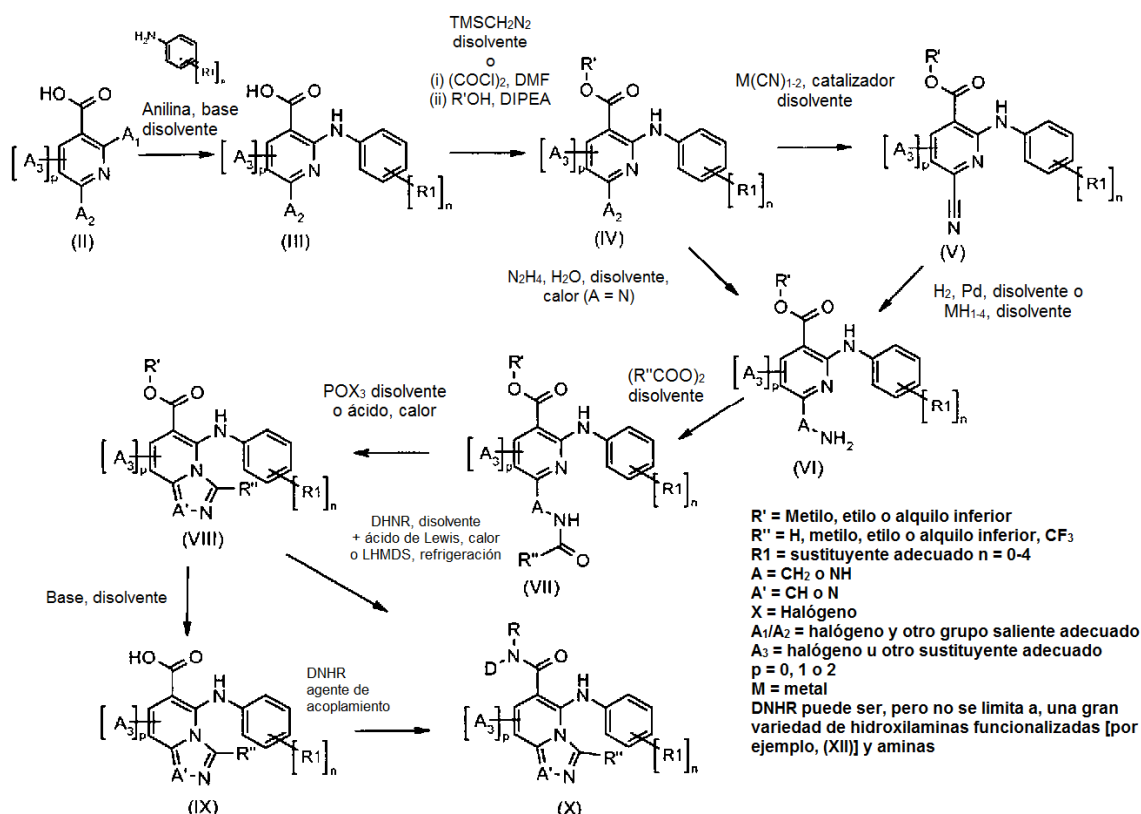




Preparación de los Compuestos de fórmula I

- 5 Las imidazopyridinas de fórmula I se preparan de acuerdo con los procedimientos que se describen más adelante en los esquemas y ejemplos o por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, compuestos de fórmula (I), en la que Y= W-C(O)- puede prepararse de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1



10

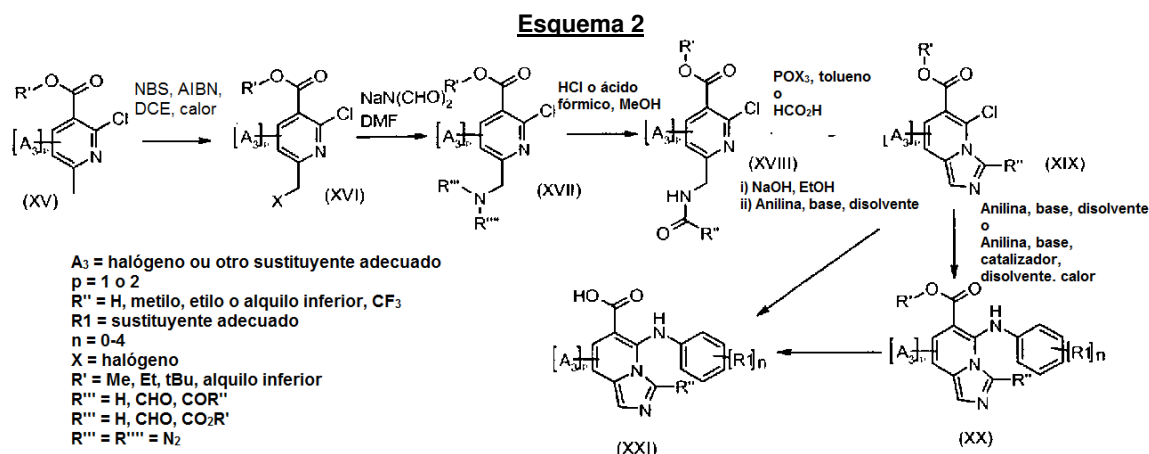
Pueden obtenerse ácidos nicotínicos de fórmula (II) comercialmente o prepararse usando procedimientos descritos en la bibliografía. Los ácidos (II) pueden hacerse reaccionar con anilinas (incorporando sustituyentes adecuados R1), en presencia de una base, tal como LiHMDS, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de -78 °C a 25 °C para dar ácidos de fórmula (III). Pueden prepararse ésteres nicotínicos (IV) a partir de ácidos nicotínicos (III) por reacción con un agente de alquilación, tal como trimetilsilil diazometano, en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura de 0 °C a 50 °C. Pueden prepararse 2-anilino-6-cianopiridinas de fórmula (V) a partir de 6-halopiridinas (IV) por reacción con un cianuro inorgánico, tal como cianuro de cinc, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como Pd(PPh3)4, en un disolvente, tal como DMF, a una temperatura de 50 °C a la temperatura de reflujo, o en condiciones de irradiación de microondas a una temperatura de 70 °C a 200 °C. Pueden reducirse cianopiridinas (V) para dar 2-aminometilpiridinas (VI), A= CH2, por reducción con hidrógeno a una presión de 1 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente, tal como metanol o ácido acético, con o sin ácido fuerte añadido, tal como ácido clorhídrico concentrado. Como alternativa, las cianopiridinas (V) pueden convertirse en 2-aminometilpiridinas mediante reacción con un hidruro de metal inorgánico, tal como borohidruro sódico, en presencia de una sal metálica, tal como cloruro de cobalto, en un disolvente, tal como metanol, a una temperatura de 0 °C a temperatura ambiente. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (VI), A= NH, a partir de compuestos de fórmula (IV) por reacción con hidrato de hidrazina en un disolvente, tal como etanol, a una temperatura de 0 °C a reflujo.

30 Pueden prepararse compuestos (VII) a partir de compuestos (VI) por reacción con un anhídrido, tal como anhídrido acético o anhídrido mixto, tal como anhídrido fórmico-acético, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de 0 °C a reflujo. Pueden prepararse los compuestos de fórmula (VIII) a partir de compuestos (VII) por

reacción con un agente de cloración, tal como oxiclورو de fósforo, en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura de 25 °C a reflujo. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (VIII) a partir de compuestos de fórmula (VII) por reacción con un ácido, tal como ácido fórmico, puro o en un disolvente, tal como dioxano, a una temperatura de 50 °C a reflujo. Los compuestos de fórmula (IX) puede obtenerse a partir de compuesto compuestos de fórmula (VIII) por reacción con una base, tal como hidróxido sódico, en un disolvente, tal como etanol o metanol, a una temperatura de temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo.

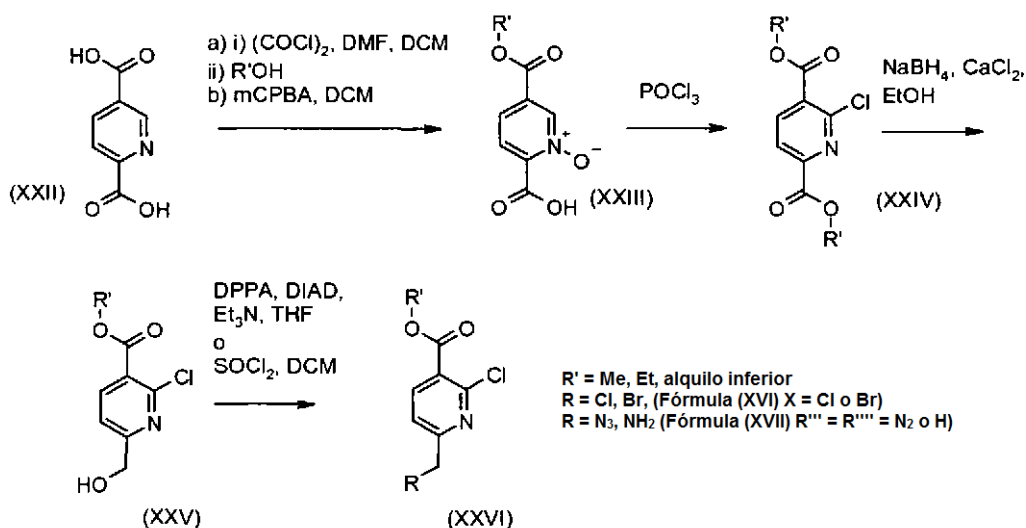
Los compuestos de fórmula (IX) puede hacerse reaccionar con una hidroxilamina funcionalizada de fórmula (XII) (disponible en el mercado o preparada de acuerdo con el Esquema 5, 6 y 7) o una amina, y un agente de acoplamiento adecuado, tal como hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio, clorhidrato N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 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 temperatura ambiente, para obtener los compuestos de fórmula (X). Los compuestos de fórmula (X) pueden obtenerse directamente a partir de compuestos de fórmula (VIII) por reacción con una amina o hidroxilamina DNHR en presencia de un ácido de Lewis, tal como trimetilaluminio, en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (X) a partir de compuestos de fórmula (VIII) por tratamiento con una hidroxilamina funcionalizada en presencia de una base, tal como una litio bis(trimetilsilil)amida en un disolvente, tal como THF a una temperatura de -78 °C a 25 °C.

Además, pueden prepararse compuestos de fórmula (I), en la que Y es W-C(O)- de acuerdo con el Esquema 2.



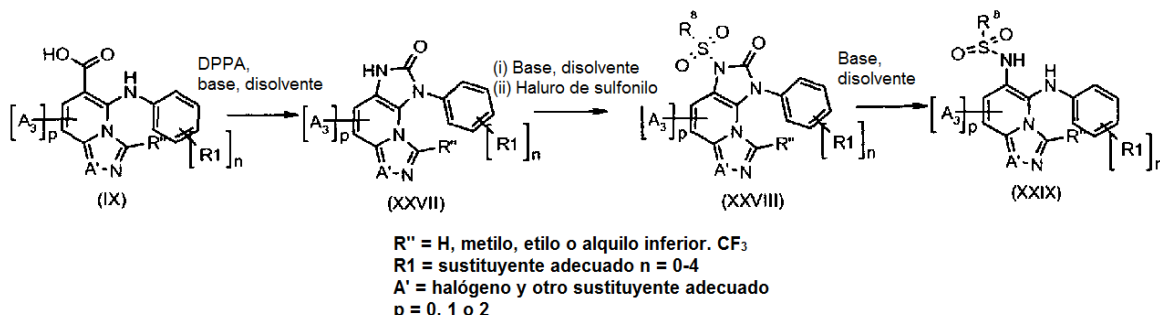
Los compuestos de fórmula (XV) pueden obtenerse del mercado o prepararse usando los métodos que se describen en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) por reacción con un agente de halogenación, tal como N-bromosuccinimida o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de un catalizador, tal como AIBN o peróxido de benzoílo, en un disolvente, tal como dicloroetano o tetracloruro de carbono, usando activación mediante luz o calor, a una temperatura de temperatura ambiente a reflujo. Como alternativa, pueden obtenerse compuestos de fórmula (XVI) a partir de compuestos de fórmula (XV) en un procedimiento en dos etapas por formación en primer lugar del N-óxido de piridina, usando un agente de oxidación, tal como ácido 3-cloro-peroxibenzoico, en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente. Los N-óxidos intermedios pueden convertirse en halometilpiridinas de fórmula (XVI) por reacción con un agente de cloración, tal como oxiclورو de fósforo. Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XVI), por reacción con una forma protegida de amoniaco, tal como ftalimida potásica o diformilimida sódica, en un disolvente, tal como DMF, a una temperatura de -5 °C a 50 °C. Cuando R''' = H y R'''' = $C(=O)H$, pueden convertirse compuestos de fórmula (XVII) en ésteres formil amino nicotínicos de fórmula (XVIII) por tratamiento con un ácido, tal como ácido fórmico o ácido clorhídrico, en un disolvente, tal como metanol, a una temperatura de temperatura ambiente a reflujo. Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden ciclarse para dar imidazopiridinas de fórmula (XIX) por reacción con un oxihaluro de fósforo, tal como oxiclورو de fósforo, en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura de 50 °C a reflujo. Como alternativa, la ciclación puede efectuarse usando un ácido, tal como ácido fórmico o ácido acético, puro, a una temperatura de 25 °C a reflujo. Pueden prepararse Imidazopiridin-5-anilina ésteres de fórmula (XX) a partir de haluros de fórmula (XIX) por reacción con una anilina (incorporando sustituyentes adecuados R1), en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de -78 °C a temperatura ambiente. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (XX) a partir de compuestos de fórmula (XIX), por reacción con una anilina (incorporando sustituyentes adecuados R1), en presencia de un catalizador, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), una base, tal como fosfato potásico, un ligando, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-(diisopropoxi)bifenilo, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura de

- temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o en condiciones de irradiación de microondas a una temperatura de 70 °C a 150 °C. Pueden prepararse ácidos de fórmula (XXI) a partir de ésteres de fórmula (XX) usando los métodos descritos para la conversión de compuestos de fórmula (VIII) en compuestos de fórmula (IX) en el Esquema 1. Como alternativa, pueden prepararse ácidos de fórmula (XXI) a partir de compuestos de fórmula (XIX), en primer lugar mediante saponificación, usando los métodos descritos para la conversión de compuestos de fórmula (VIII) en compuestos de fórmula (IX), seguido de tratamiento con una anilina (incorporando sustituyentes adecuados R1), en presencia de una base, tal como (bistrimetilsilil)amida de litio, en un disolvente, tal como THF a una temperatura de -78 °C a temperatura ambiente.
- 10 Pueden convertirse ácidos de anilino de fórmula (XXI) en compuestos de fórmula (X) usando los métodos descritos para la conversión de compuestos de fórmula (IX) en compuestos de fórmula (X) en el Esquema 1. Además, pueden convertirse ésteres de fórmula (XX) en compuestos de fórmula (X) usando los métodos descritos para la conversión de compuestos de fórmula (VIII) en compuestos de fórmula (X) en el Esquema 1.
- 15 Los compuestos de fórmula (XVI) y (XVII) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3

- 20 Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII). Los compuestos de fórmula (XXII) se esterifican en primer lugar mediante formación del bis-cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo con DMF catalítica, en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente, seguido de inactivación con un alcohol, tal como metanol. El intermedio bis-éster resultante puede después oxidarse
- 25 en compuestos de fórmula (XXIII) por reacción con un agente de oxidación, tal como ácido meta-cloro peroxibenzoico, en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura de 0 °C a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XXV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV) por reducción con un hidruro metálico, tal como borohidruro sódico, en presencia de un aditivo, tal como cloruro de calcio, en un disolvente, tal como etanol, a una temperatura de 0 °C a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XXV)
- 30 pueden convertirse en compuestos de fórmula (XXVI) en la que R = C1 por halogenación, usando un cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de tionilo, en un disolvente, tal como diclorometano, a una temperatura de -5 °C a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XXVI) en la que R = N₃ pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XXV) por reacción con una azida, tal como difenil fosforil azida, en presencia de un diazocarboxilato, tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como THF a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XXVI) en la que R = N₃ pueden convertirse en compuestos de fórmula (XXVI), en la que R = NH₂ por tratamiento con un agente reductor, tal como trifetilfosfina, en un disolvente, tal como THF a una temperatura de temperatura ambiente a reflujo.
- 40 Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es R⁸SO₂NH- pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4.

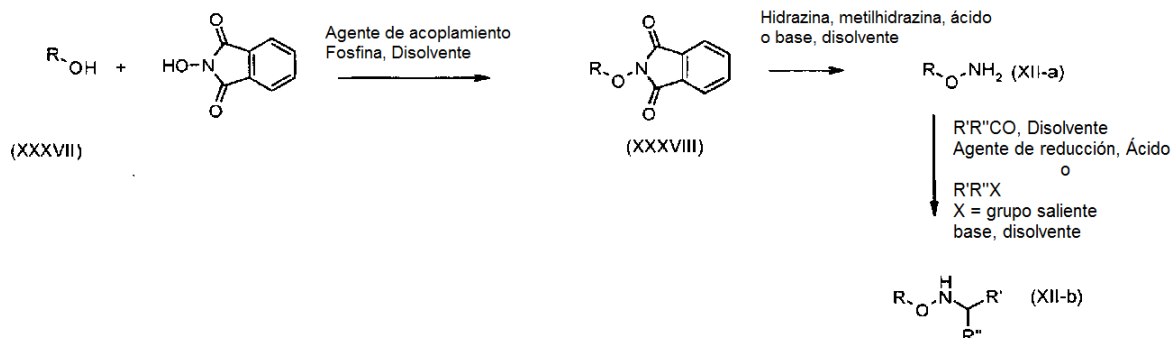
Esquema 4



5 Los compuestos de fórmula (XXVII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX) por tratamiento con difenilfosforil azida, en un disolvente, tal como tolueno, en presencia de una base, tal como trietilamina. Los compuestos de fórmula (XXVIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII) por tratamiento con una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente, tal como DMF, seguido de reacción con un cloruro de sulfonilo (adecuadamente sustituido). Los compuestos de fórmula (XXIX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVIII) por desprotección usando una base, tal como hidróxido sódico, en un disolvente, tal como DMF, a 10 una temperatura de 50 °C a 150 °C.

Pueden prepararse hidroxilaminas de fórmula (XII) usando métodos descritos en la bibliografía o la ruta sintética indicada en el Esquema 5.

15 **Esquema 5**



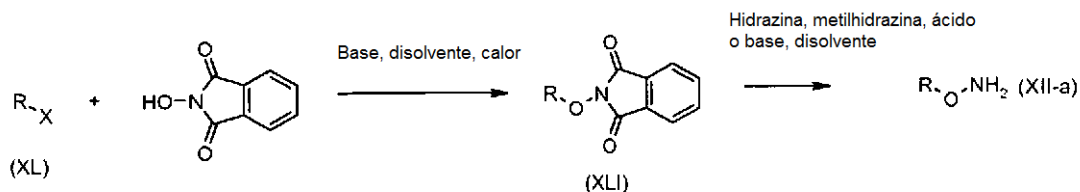
20 Pueden prepararse alcoholes primarios o secundarios de fórmula general (XXXVII) usando métodos que se describen en la bibliografía. Los alcoholes pueden hacerse reaccionar con N-hidroxifalimida usando una fosfina y un reactivo de acoplamiento, tal como azodicarboxilato de dietilo para proporcionar compuestos de fórmula general (XXXVIII). Los compuestos de fórmula general (XXXVIII) pueden desprotegerse usando hidrazina, metil hidrazina, un ácido, tal como ácido clorhídrico o una base, tal como amoníaco acuoso para proporcionar hidroxilaminas de fórmula general (XII-a).

25 Los compuestos de fórmula (XII-a) pueden modificarse adicionalmente por aminación reductora con aldehídos o cetonas, usando un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o borano-piridina en un disolvente, tal como dicloroetano, a una temperatura de temperatura ambiente a reflujo para proporcionar hidroxilaminas de fórmula general (XII-b). Además, los compuestos de fórmula (XII-a) pueden modificarse 30 adicionalmente por 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).

Como alternativa, pueden prepararse hidroxilaminas de fórmula (XII-a) de acuerdo con el Esquema 6.

35

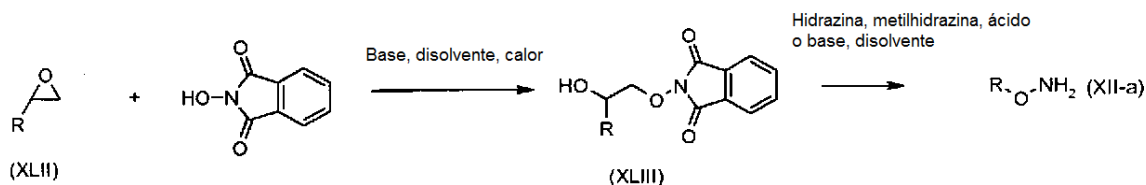
Esquema 6



5 Pueden hacerse reaccionar haluros de alquilo de fórmula (XL) con N-hidroxifitalimida, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido, a una temperatura de 10 °C a 50 °C. Los compuestos de fórmula (XLI) pueden convertirse en compuestos de fórmula (XII) usando los métodos descritos para la conversión de compuestos de fórmula (XXXVIII) en compuestos de fórmula (XII) en el Esquema 5.

10 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (XII-a) de acuerdo con el Esquema 7.

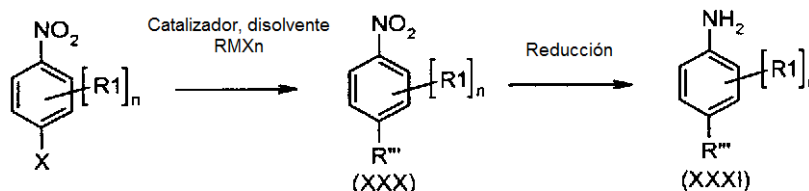
Esquema 7



15 Los compuestos de fórmula (XLII) pueden hacerse reaccionar con N-hidroxifitalimida, en presencia de una cantidad catalítica de una base, tal como DIPEA y un co-catalizador, tal como bromuro de tetrabutilamonio, en un disolvente, tal como tolueno a una temperatura de 50 °C a reflujo. Los compuestos de fórmula (XLIII) pueden convertirse en compuestos de fórmula (XII) usando los métodos descritos para la conversión de compuestos de fórmula (XXXVIII) en compuestos de fórmula (XII) en el Esquema 5.

20 Pueden prepararse anilinas de fórmula general (XXXI) en reacciones de condensación y acoplamiento cruzado descritas anteriormente, usando métodos que se describen en la bibliografía o de acuerdo con el Esquema 8.

Esquema 8

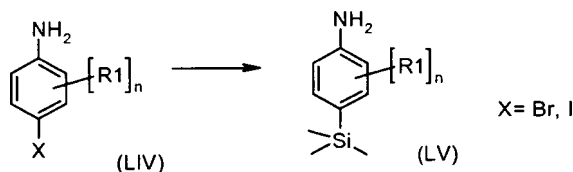


En las que R1 es un grupo sustituyente opcional
 n = 0-4
 M = Metal
 X = halógeno
 R''' = alquilo, cicloalquilo, vinilo, SiMe₃

25 Puede hacerse reaccionar 1-cloro-4-nitrobenzenu sustituido con un metal R'''MXn, tal como ácido ciclopropilborónico o hexametildisilazano, en un disolvente, tal como xileno, usando un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, a una temperatura de temperatura ambiente a reflujo para dar compuestos de fórmula (XXX). El grupo nitro puede reducirse usando métodos que se describen en la bibliografía, tales como reacción en una atmósfera de hidrógeno, a una presión de 1 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, y en un disolvente, tal como etanol o acetato de etilo, a temperatura ambiente para dar compuestos de fórmula (XXXI).

30 Como alternativa, pueden prepararse anilinas de fórmula (LV) de acuerdo con el Esquema 9.

35

Esquema 9

- 5 Pueden hacerse reaccionar 4-bromo o yodo anilinas de fórmula (LIV) con al menos 2 equivalentes de una base organometálica fuerte, tal como n-butililitio, en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de -100 °C a -20 °C seguido de inactivación de las especies de aril litio intermedias con un electrófilo, tal como cloruro de trimetilsililo para dar compuestos de fórmula (LV).
- 10 Se apreciará que cuando existen grupos funcionales adecuados, los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los intermedios usados en su preparación pueden derivatizarse adicionalmente por uno o más métodos sintéticos convencionales, empleando reacciones de sustitución, oxidación, reducción o escisión. Los planteamientos de sustitución particulares incluyen procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.
- 15 Por ejemplo, pueden convertirse grupos cloruro o bromuro de arilo en yoduros de arilo usando una reacción de Finkelstein que emplea una fuente de yoduro, tal como yoduro sódico, un catalizador, tal como yoduro de cobre y un ligando, tal como trans-N,N'- dimetil-1,2-ciclohexano diamina, en un disolvente, tal como 1,4-dioxano y calentando la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo. Pueden convertirse aril trialquilsilanos en yoduros de arilo tratando el
- 20 silano con una fuente de yoduro, tal como monoclorigenato 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.
- 25 En un ejemplo adicional, pueden alquilarse grupos de amina primaria (-NH₂), usando un proceso de alquilación reductora que emplea un aldehído o una cetona y un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, 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 temperatura ambiente. Pueden alquilarse de forma similar grupos de amina secundaria (-NH-) empleando un aldehído.
- 30 En un ejemplo adicional, pueden convertirse grupos de amina primaria o amina secundaria en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') por acilación. La acilación puede conseguirse por reacción con un cloruro de ácido adecuado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, o por reacción con un ácido carboxílico adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), en un disolvente adecuado, tal como
- 35 diclorometano. De forma análoga, pueden convertirse grupos amina en grupos sulfonamida (-NH₂SO₂R' o -NR''SO₂R') por reacción con un cloruro de sulfonilo adecuado, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Pueden convertirse grupos de amina primaria o secundaria en grupos urea (-NHCONR'R'' o -NRCONR'R'') por reacción con un isocianato adecuado, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.
- 40 Una amina (-NH₂) puede obtenerse por reducción de un grupo nitro (-NO₂), por ejemplo, por 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 realizarse por reducción química, usando, por ejemplo, un metal, por ejemplo, estaño o hierro,
- 45 en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico.
- En un ejemplo adicional, pueden obtenerse grupos amina (-CH₂NH₂) por reducción de nitrilos (-CN), por ejemplo, por 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
- 50 cíclico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.
- En un ejemplo adicional, pueden obtenerse grupos amina (-NH₂) a partir de grupos de ácido carboxílico (-CO₂H) mediante conversión en la acil azida correspondiente (-CON₃), reordenamiento de Curtius e hidrólisis del isocianato resultante (-N=C=O).
- 55 Pueden convertirse grupos aldehído (-CHO) en grupos amina (-CH₂NR'R'') por aminación reductora, empleando una amina y un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético a aproximadamente temperatura ambiente.
- 60 En un ejemplo adicional, pueden convertirse grupos aldehído en grupos alqueno (-CH=CHR') mediante el uso de

una reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons, usando un fosforano o fosfonato adecuado, en condiciones convencionales conocidas para los expertos en la materia.

5 Pueden obtenerse grupos aldehído por reducción de grupos éster (tales como $-\text{CO}_2\text{Et}$) o nitrilos ($-\text{CN}$), usando hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Como alternativa, pueden obtenerse grupos aldehído por la oxidación de grupos alcohol, usando cualquier agente de oxidación adecuado conocido para los expertos en la materia.

10 Pueden convertirse grupos éster ($-\text{CO}_2\text{R}'$) en el grupo ácido correspondiente ($-\text{CO}_2\text{H}$) mediante hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza de R. Si R es t-butilo, puede conseguirse hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo, por 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.

15 Pueden convertirse grupos ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) en amidas (CONHR' o $-\text{CONR}''\text{R}'''$) por reacción con una amina adecuada, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

20 En un ejemplo adicional, pueden homologarse ácidos carboxílicos mediante un átomo de carbono (es decir, $-\text{CO}_2\text{H}$ a $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) por conversión en el cloruro de ácido correspondiente ($-\text{COCl}$), seguido de síntesis de Amdt-Eistert.

25 En un ejemplo adicional, pueden generarse grupos $-\text{OH}$ a partir del éster correspondiente (por ejemplo, $-\text{CO}_2\text{R}'$) o aldehído ($-\text{CHO}$) por reducción, usando, por ejemplo, un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio, en éter dietílico o tetrahidrofurano, o borohidruro sódico en un disolvente, tal como metanol. Como alternativa, pueden prepararse un alcohol por reducción del ácido correspondiente ($-\text{CO}_2\text{H}$), usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, o usando borano en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

30 Pueden convertirse grupos alcohol 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, usando condiciones conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, un alcohol puede hacerse reaccionar con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano) para producir el cloruro correspondiente. También puede usarse una base (por ejemplo, trietilamina) en la reacción.

35 En otro ejemplo, pueden alquilarse grupos alcohol, fenol o amida mediante acoplamiento a un fenol o una amida con un alcohol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, en presencia de a fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, y un activador, tal como azodicarboxilato de dietilo, diisopropilo o dimetilo. Como alternativa, puede conseguirse alquilación mediante desprotonación, usando una base adecuada, por ejemplo hidruro sódico, seguido de adición posterior de un agente de alquilación, tal como un haluro de alquilo.

40 Pueden someterse sustituyentes halógeno aromáticos en los compuestos a intercambio halógeno-metal por tratamiento con una base, por ejemplo una base de litio, tal como n-butilo o t-butillitio, opcionalmente a baja temperatura, por ejemplo aproximadamente -78°C , en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y después inactivarse con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo formilo puede introducirse usando N,N-dimetilformamida como electrófilo. Como alternativa, pueden someterse sustituyentes de halógeno aromático a reacciones catalizadas por metal (por ejemplo, paladio o cobre), para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heterarilo, alqueno, alquino, tio o amino. Los procedimientos adecuados que pueden emplearse incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

50 También pueden someterse sustituyentes de halógeno aromático a desplazamiento nucleófilo siguiendo una reacción con un nucleófilo adecuado, tal como una amina o un alcohol. Ventajosamente, dicha reacción puede realizarse a temperatura elevada en presencia de irradiación por microondas.

55 Los compuestos de la presente invención se ensayan para su capacidad de inhibir la actividad y activación de MEK (ensayos principales) y para sus efectos biológicos sobre células en crecimiento (ensayos secundarios) como se describe a continuación. Los compuestos de la presente invención que tienen una CI_{50} de menos de $5\ \mu\text{M}$ (más preferiblemente menos de $0,1\ \mu\text{M}$, mucho más preferiblemente menos de $0,01\ \mu\text{M}$) en el ensayo de la actividad de MEK del Ejemplo 1, una CI_{50} de menos de $5\ \mu\text{M}$ (más preferiblemente menos de $1\ \mu\text{M}$, incluso más preferiblemente menos de $0,1\ \mu\text{M}$, mucho más preferiblemente menos de $0,01\ \mu\text{M}$) en el ensayo de activación de MEK del Ejemplo 2, una CE_{50} de menos de $10\ \mu\text{M}$ (más preferiblemente menos de $1\ \mu\text{M}$, incluso más preferiblemente menos de $0,5\ \mu\text{M}$, mucho más preferiblemente menos de $0,1\ \mu\text{M}$) en el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 3, y/o una CE_{50} de menos de $10\ \mu\text{M}$ (más preferiblemente menos de $1\ \mu\text{M}$, incluso más preferiblemente menos de $0,5\ \mu\text{M}$, mucho más preferiblemente menos de $0,1\ \mu\text{M}$) en el ensayo de fosforilación de ERK del Ejemplo 4, son útiles como inhibidores de MEK.

65 La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un

compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un vehículo (un vehículo farmacéuticamente aceptable), que comprende adicionalmente un segundo agente quimioterapéutico y/o un

5 segundo agente anti-inflamatorio tal como los descritos en este documento. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano). Las presentes composiciones también son útiles para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, ser humano).

10 Los presentes compuestos (tal como uno cualquiera de los compuestos del título de los EJEMPLOS 5-25) y composiciones también son útiles para tratar una enfermedad autoinmune, enfermedad ósea destructiva, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad vírica, enfermedad fibrótica o trastorno neurodegenerativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano). Ejemplos de dichas enfermedades/trastornos incluyen, aunque sin limitación,

15 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 y fallo renal, enfermedad renal poliquística, fallo cardíaco congestivo, neurofibromatosis, rechazo de órganos trasplantados, caquexia, apoplejía, choque séptico, fallo cardíaco, rechazo de órganos trasplantados, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático, e infecciones víricas tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), papilomavirus humano (HPV), citomegalovirus (CMV), y virus de Epstein-Barr (EBV). El dolor crónico, para el

20 propósito de la presente invención incluye, aunque sin limitación, dolor idiopático, y dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia, hipotiroidismo, inflamación, artritis, y dolor post-operatorio. El dolor neuropático está asociado con numerosas afecciones que incluyen, aunque sin limitación, inflamación, dolor post-operatorio, dolor de la extremidad fantasma, dolor por quemadura, gota, neuralgia del trigémino, dolor herpético y post-herpético agudo, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección vírica, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión tisular, amputación de una extremidad, dolor por artritis, y lesión

25 nerviosa entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

Los presentes compuestos (tal como uno cualquiera de los compuestos del título de los EJEMPLOS 5-25) y composiciones también son útiles para tratar la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis

30 proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, ser humano). Los presentes compuestos (tal como uno cualquiera de los compuestos del título de los EJEMPLOS 5-25) y composiciones también son útiles para la prevención del implante de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, ser humano).

35 La presente invención incluye compuestos de la presente invención para su uso en un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo. También se incluyen en la presente invención

40 compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo.

La presente invención incluye compuestos de la presente invención para su uso en un método para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano)

45 que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico tal como los descritos en este documento. La presente invención también incluye un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho

50 mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente anti-inflamatorio tal como los descritos en este documento.

La presente invención incluye compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar una enfermedad autoinmune, enfermedad ósea destructiva, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad

55 vírica, enfermedad fibrótica o trastorno neurodegenerativo en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo, y opcionalmente que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. Ejemplos de dichas enfermedades/trastornos incluyen, aunque sin limitación, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la

60 edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal y fallo renal, enfermedad renal poliquística, fallo cardíaco congestivo, neurofibromatosis, rechazo de órganos trasplantados, caquexia, apoplejía, choque séptico, fallo cardíaco, rechazo de órganos trasplantados, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático, e infecciones víricas tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), papilomavirus humano (HPV), citomegalovirus (CMV), y virus de Epstein-Barr (EBV).

65 La presente invención incluye compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar la

pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo, y opcionalmente que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.

La presente invención incluye compuestos de la presente invención para su uso en un método para prevenir el implante de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo, y opcionalmente que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.

También se cree que los compuestos de la presente invención pueden volver a las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de eliminar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, esta invención se refiere adicionalmente a un método para sensibilizar células anormales en un mamífero (por ejemplo, ser humano) al tratamiento con radiación que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto según se expone en las reivindicaciones o una composición del mismo, siendo eficaz dicha cantidad para sensibilizar células anormales al tratamiento con radiación.

La administración de los compuestos de la presente invención (a partir de ahora en este documento "compuesto o compuestos activos") puede realizarse mediante cualquier método que posibilite el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica, por inhalación y rectal.

La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico tratante. Sin embargo, una dosificación eficaz está 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 una única dosis o dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto representaría aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferiblemente aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichas dosis más grandes se dividan primero en varias dosis pequeñas para su administración durante todo el día.

El compuesto activo puede aplicarse como única terapia o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o anti-inflamatorios, por ejemplo los descritos en este documento. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de tratamiento.

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, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas unitarias de dosificación adecuadas para administración individual de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Las formas ejemplares de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación puede tamponarse adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o cargas, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco para propósitos de formación de comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo en los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias de coloración o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o serán evidentes, para los especialistas en esta técnica. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª Edición (1975).

Ejemplos**Abreviaturas**

5	nBuLi	n-Butillitio
	CDCl ₃	Cloroformo deuterado
	CD ₃ OD	Metanol deuterado
	CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	Diisopropiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDCI	Clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Diéter
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HCl	Ácido clorhídrico
	HMN	Tierra de diatomeas
	HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
	H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
	ICI	Monocloruro de yodo
	IMS	Alcoholes metilados industriales
	LHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	Metanol
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	NaHCO ₃	Hidrógeno carbonato sódico
	Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
	NBS	N-Bromosuccinimida
	Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	Pd ₂ dba ₃	Tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Si-PPC	Cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre sílice preempaquetado: Isolute® SPE, Biotage SNAP ® o ISCO Redisep®
	SCX-2	Sorbente basado en sílice Isolute® con un grupo funcional de ácido propilsulfónico enlazado químicamente.
	THF	Tetrahidrofurano

Condiciones experimentales generales

10 Se registraron espectros de RMN ¹H a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de triple resonancia de 5 mm. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doblete doble, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete.

15 Los experimentos de Cromatografía Líquida de Alta presión - Espectrometría de Masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención (TR) y los iones de masas asociados se realizaron usando uno de los siguientes métodos.

20 Método A: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Micromass ZQ unido a un sistema de CL Hewlett Packard HP 1100 con detector de matriz de diodos. Este sistema usa una columna C18, 100 x 3,0 mm, Higgins Cliepus de 5 micrómetros y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema de disolventes inicial fue 95 % de agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante el primer minuto, seguido de un gradiente de hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 5 minutos más.

25 Método B: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters Platform LC unido a un sistema de CL Hewlett Packard HP1100 con detector de matriz de diodos y un automuestreador de 100 posiciones, usando una columna Phenomenex Luna C18 (2) 30 x 4,6 mm y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolventes fue agua al 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % (disolvente B) durante los primeros 0,50 minutos, de un gradiente de hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 0,50 minutos más.

30 Método C: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas cuadrupolo PE Sciex API 150 EX unido a un sistema de CL Shimadzu LC-10AD con detector de matriz de diodos y un automuestreador de 225 posiciones,

usando una columna Kromasil C18 50 x 4,6 mm y un caudal de 3 ml/minuto. El sistema de disolventes fue un gradiente, partiendo de agua al 100 % con TFA al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 0 % con TFA al 0,0375 % (disolvente B), incrementándose a disolvente A al 10 % y disolvente B al 90 % durante 4 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 0,50 minutos más.

5 Método D: Experimentos realizados en un espectrómetro de masas de líquidos Agilent Technologies unido a un sistema de CL Agilent Technologies Series 1200 con detector de matriz de diodos usando una columna Zorbax 1,8 micrómetros, SB-C 18, 30 x 2,1 mm con un caudal de 1,5 ml/minuto. Método D1: El sistema de disolventes inicial fue agua al 95 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente B), seguido de un gradiente hasta disolvente A al 5 % y disolvente B al 95 % durante 1,5 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más. Método D2: El sistema de disolventes inicial fue agua al 95 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente B), seguido de un gradiente hasta A al 5 % y disolvente B al 95 % durante 3,0 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Método E: Experimentos realizados en espectrómetro de masas de cromatografía líquida Agilent Technologies unido a un sistema de CL Agilent Technologies Series 1200 con detector de matriz de diodos usando una columna Zorbax 1,8 micrómetros SB-C18 30 x 2,1 mm con un caudal de 0,6 ml/minuto. Método E1: El sistema de disolventes inicial fue agua al 95 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente B), seguido de un gradiente hasta disolvente A al 5 % y disolvente B al 95 % durante 9,0 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más. Método E2: El sistema de disolventes inicial fue agua al 95 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente A) y acetonitrilo al 5 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,05 % (disolvente B), seguido de un gradiente hasta disolvente A al 5 % y disolvente B al 95 % durante 20,0 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

Se realizaron experimentos de Microondas usando un Personal Chemistry Emrys Initiator™ u Optimizer™, que usa un resonador en modo sencillo y un ajuste de campo dinámico, proporcionando ambos reproducibilidad y control. Pueden alcanzarse temperaturas de 40-250 °C, y presiones de hasta 2 MPa (20 bar). Algunos de los compuestos en los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de comparación con los compuestos reivindicados.

EJEMPLO 1 Ensayo de MEK (ensayo de actividad de MEK)

35 Se usa MEK1 mutante humana activada de forma constitutiva 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 realiza durante 30 minutos en presencia de ATP 50 µM usando GST-ERK 1 recombinante producida en *E. coli* como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y cuantifica usando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado con alofococianina (XL665) y un anticuerpo anti-fosfo (Thr202/Tyr204) ERK conjugado con criptato de europio. Estos se usan a una concentración final de 4 µg/ml y 0,84 µg/ml respectivamente. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 fosforilada de forma dual en Thr202 y Tyr204. Cuando se unen ambos anticuerpos a ERK 1 (es decir cuando el sustrato está fosforilado), sucede transferencia de energía desde el criptato a la alofococianina tras excitación a 340 nm, provocando emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta usando 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 del 1 %.

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

Los compuestos del título de los Ejemplos 5-20 y 22-24 mostraron una CI_{50} de menos de 0,5 µM en el ensayo descrito en el Ejemplo 1. Algunos de estos compuestos mostraron una CI_{50} de menos de 0,1 µM en el ensayo descrito en el Ejemplo 1. Los compuestos del título de los Ejemplos 21 y 25 mostraron una CI_{50} de menos de 10 µM en el ensayo descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 2 Ensayo de bRaf (ensayo de activación de MEK)

60 Se usa bRaf mutante activado de forma constitutiva expresado en células de insecto como fuente de actividad enzimática.

El ensayo se realiza durante 30 minutos en presencia de ATP 200 µM usando GST-MEK1 recombinante producida en *E. coli* como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y cuantifica usando HTRF, y los reactivos se suministran por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado con alofococianina (XL665) y un

anticuerpo anti-fosfo (Ser217/Ser221) MEK conjugado con criptato de europio. El anticuerpo anti-fosfo reconoce MEK fosforilada de forma dual en Ser217 y Ser221 o fosforilada únicamente en Ser217. Cuando se unen ambos anticuerpos a MEK (es decir cuando el sustrato está fosforilado), sucede transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina tras excitación a 340 nm, provocando emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta usando 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 del 1 %.

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

EJEMPLO 3 Ensayo de proliferación celular

Los compuestos se ensayan en un ensayo de proliferación celular usando las siguientes líneas celulares:

Carcinoma colorrectal humano HCT116 (ATCC)

Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

Ambas líneas celulares se mantienen en medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) suplementado con FCS al 10 % a 37 °C en una incubadora humidificada de CO₂ al 5 %.

Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83 %. Las células se cultivan durante 72 h adicionales, y se añade un volumen igual de reactivo CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo. Éste lisa las células y genera una señal luminescente proporcional a la cantidad de ATP liberada (y por lo tanto proporcional a la cantidad de células en el pocillo) que puede detectarse usando un luminómetro multipocillo.

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

En este ensayo, los compuestos del título de los Ejemplo 5-8, 11-13 y 18-20 mostraron una CE_{50} de menos de 0,5 μ M en ambas líneas celulares. Algunos de los compuestos del título de los Ejemplos 5-8, 11-13 y 18-20 mostraron una CE_{50} de menos de 0,1 μ M en ambas líneas celulares. Los compuestos del título de los Ejemplos 9-10 y 14-17 mostraron una CE_{50} de menos de 0,8 μ M en la línea celular HCT116.

EJEMPLO 4 Ensayo de fosfo-ERK basado en células

Los compuestos se ensayan en un ELISA de fosfo-ERK basado en células usando las siguientes líneas celulares:

Carcinoma colorrectal humano HCT116 (ATCC)

Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

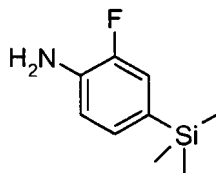
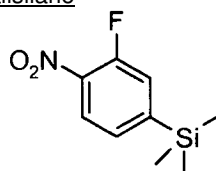
Ambas líneas celulares se mantienen en medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) suplementado con FCS al 10 % a 37 °C en una incubadora humidificada de CO₂ al 5 %.

Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 h se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83 %. Las células se cultivan durante 2 h o 24 h adicionales, se fijan con formaldehído (2 % final) y se permeabilizan con metanol. Después del bloqueo con TBST-BSA al 3 %, las células fijadas se incuban con anticuerpo primario (de conejo anti-fosfo ERK) durante una 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 usando un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado con el colorante fluorescente Alexa Fluor 488 (Molecular probes). La fluorescencia se analiza usando el Acumen Explorer (TTP Labtech), un citómetro de microplaca de exploración láser, y se normaliza la señal de Alexa Fluor 488 a la señal de PI (proporcional a la cantidad de células).

La CE_{50} se define como la concentración a la que un compuesto dado consigue una señal a la mitad entre la medida inicial y la respuesta máxima. Los valores de CE_{50} se calculan usando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

En este ensayo, los compuestos del título de los Ejemplos 5-8, 11-12 y 18-20 mostraron una CE_{50} de menos de 0,02 μ M en ambas líneas celulares. Algunos de los compuestos del título de los Ejemplos 5-8, 11-12 y 18-20 mostraron una CE_{50} de menos de 0,01 μ M en ambas líneas celulares. Los compuestos del título de los Ejemplos 9-10 y 13-17 mostraron una CE_{50} de menos de 0,05 μ M en la línea celular HCT116.

SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,5-a]PIRIDINAS

2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina5 Método A, etapa 1: (3-Fluoro-4-nitro-fenil)-trimetilsilano

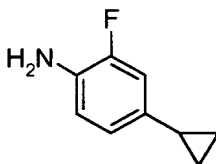
Se disolvió 4-cloro-2-fluoronitrobenzoceno (97,2 g, 0,55 mol) en xilenos (208 ml) y se añadió hexametildisilano (306 g, 2,78 mol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 20 min, después se añadió Pd(PPh₃)₄ (16,2 g, 14 mmol) y la mezcla se calentó a un flujo continuo de argón a 150 °C durante 1 hora. Después, se equipó un globo de argón y la mezcla se calentó a 150 °C durante 60 horas más. Después de enfriar la mezcla, se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de un lecho de sílice. La torta de filtro se lavó con más cantidad de éter dietílico y los filtrados combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 98:1:1 de eluyente de pentano:CH₂Cl₂:Et₂O) dio el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (76,7 g). Las fracciones de cromatografía impuras se combinaron y se concentraron, y después se sometieron a destilación al vacío (p. e. 110 °C, 6 mBar) para dar una porción adicional del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (7,2 g, total 83,9 g, 71 %). RMN ¹H δ (DMSO-d₆): 0,30 (9 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 8,02 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 11,49, 1,14 Hz), 8,10(1 H, t, J = 7,66 Hz).

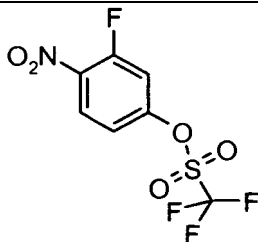
20 Método A, etapa 2: 2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina

Una suspensión de paladio al 10 % en peso sobre carbono (4,0 g) en IMS (25 ml) se añadió a una solución de (3-fluoro-4-nitrofenil)-trimetilsilano (62,0 g, 0,29 mol) en IMS (25 ml) y la mezcla de reacción se enjuagó cinco veces con nitrógeno y después tres veces con hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 3 bar de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno de nuevo antes de filtrarla a través de un lecho de Celite ® con lavados de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (53,0 g, cuantitativo). RMN ¹H (CDCl₃) 7,16-7,09 (1H, m), 7,10 (1 H, d, J = 7,75 Hz), 6,81 (1 H, t, J = 8,16 Hz), 3,78 (2 H, s), 0,26 (9H, s).

30 Método B, etapa 2 : 2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina

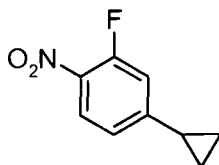
A una solución de 4-bromo-2-fluoro-fenilamina (114 g, 0,6 mol) en THF anhidro (750 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de nBuLi en hexanos (1500 ml, 2,4 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -60 °C, en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se trató gota a gota con TMSCl (256 ml, 2,0 mol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -60 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante un periodo de 1 hora y se vertió en HCl 2 M enfriado con hielo (aprox. 1 l). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min, después la capa orgánica se separó y se lavó con agua y una solución saturada de carbonato potásico, se secó (Na₂SO₄) se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (89 g, 81 %).

45 4-Ciclopropil-2-fluoro-fenilamina

Etapa 1: 3-Fluoro-4-nitro-fenilo éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

5 A una solución de 3-fluoro-4-nitrofenol (12,5 g, 80 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (26,8 ml, 160 mmol) en DCM (300 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota trietilamina (44,6 ml, 320 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en ciclohexano) para dar el compuesto del título en

10 forma de un aceite de color amarillo (12,8 g, 56 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,39 (1 H, t, J = 8,83 Hz), 8,12 (1 H, dd, J = 11,09, 2,65 Hz), 7,67 (1 H, ddd, J = 9,20, 2,62, 1,52 Hz).

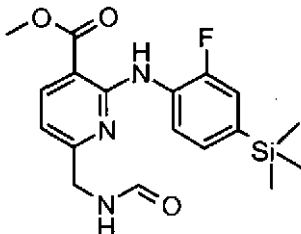
Etapa 2: 4-Ciclopropil-2-fluoro-1-nitro-benceno

15 Una suspensión agitada de 3-fluoro-4-nitro-fenilo éster del ácido trifluorometanosulfónico (5,6 g, 19 mmol), ácido ciclopropilborónico (2,09 g, 23,3 mmol) Pd(dppf)Cl₂ (1,24 g, 1,5 mmol) y carbonato de cesio acuoso 2 M (30 ml, 60 mmol) en tolueno (20 ml) se desgasificó antes de calentarse a 90 °C en una atmósfera de argón durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de filtrarla a través de un lecho de Celite ®, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó (agua y salmuera), después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo al 0-

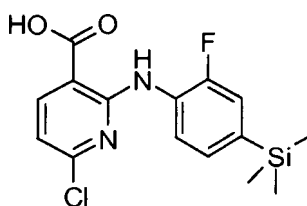
20 30 % en pentano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,79 g, 81 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,03 (1 H, t, J = 8,39 Hz), 7,28 (1 H, dd, J = 13,19, 1,91 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 8,61, 1,90 Hz), 2,14-2,05 (1 H, m), 1,21-1,05 (2 H, m), 0,92-0,82 (2 H, m).

Etapa 3: 4-Ciclopropil-2-fluoro-fenilamina

Una suspensión de paladio sobre carbono (200 mg, 10 % en peso) en IMS se añadió a una solución desgasificada de 4-ciclopropil- 2-fluoro-1-nitro-benceno (1,45 g, 8 mmol) en IMS (50 ml), la atmósfera se evacuó, se extrajo de nuevo con nitrógeno, después se evacuó de nuevo y se volvió a cargar con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 1 atmósfera de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas antes de filtrarse a través de un lecho de Celite ®, lavando después con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color púrpura pálido (1,19 g, 98 %). RMN ¹H (EDCl₃, 400 MHz) 6,72-6,63 (3 H, m), 3,56 (2 H, s), 1,83-1,75 (1 H, m), 0,93-0,82 (2 H, m), 0,59-0,54 (2 H, m).

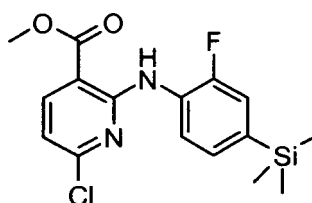
Éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilaminol-6-formilaminometil-nicotínicoEtapa 1: Ácido 6-cloro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)nicotínico

40



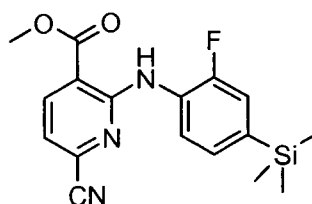
5 A una solución fría (-78 °C) de 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (64,7 g, 353 mmol) en THF anhidro (170 ml) se le añadió gota a gota una solución de LHMDS (555 ml, 1 M en hexanos, 555 mmol) durante 45 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2,5 horas a -78 °C, se añadió una solución de ácido 2,6-dicloro-nicotínico (33,8 g, 177 mmol) en THF anhidro (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas agitando a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con hielo picado y el pH se ajustó a pH 1 mediante la adición de HCl concentrado (aprox. 90 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se trituró tres veces sucesivamente con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (46,7 g, 78 %). CLEM (método B): T_R = 4,83 min, M+H⁺ = 339.

15 Etapa 2: Éster metílico del ácido 6-cloro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico



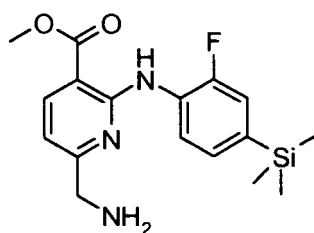
20 A una suspensión de ácido 6-cloro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico (33,7 g, 99,5 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (17,1 ml, 99,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se añadieron gota a gota DMF (2 ml) y cloruro de oxalilo (8,7 ml, 99,5 mmol) (PRECAUCIÓN: EFERVESCENCIA). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió gota a gota a una solución de DIPEA (17,1 ml, 99,5 mmol) en MeOH (500 ml) a 0 °C durante un periodo de 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, seguido de agua, después salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo que se usó sin purificación en la siguiente etapa (36,4 g). CLEM (método B) T_R = 5,35 min, M+H⁺ = 353.

30 Etapa 3: Éster metílico del ácido 6-ciano-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico



35 Una suspensión desgasificada de éster metílico del ácido 6-cloro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico (4,8 g, 12,4 mmol), cianuro de cinc (1,2 g, 10,2 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,6 g, 1,36 mmol) en dimetilformamida (14 ml) se sometió a irradiación por microondas a 190 °C durante 20 minutos. Este procedimiento se repitió siete veces y todas las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y después salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (sílice, gradiente del 0 % al 100 %, éter dietílico en pentano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (18,2 g). CLEM (método B): T_R = 4,74 min, M+H⁺ = 344.

40 Etapa 4: Éster metílico del ácido 6-aminometil-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)nicotínico

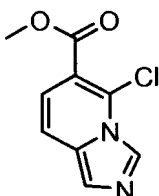


5 A una suspensión de éster metílico del ácido 6-ciano-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico (13,1 g, 38,2 mmol) en metanol (285 ml) se le añadió cloruro de cobalto (II) (18,2 g, 76,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en pequeñas porciones borohidruro sódico (14,5 g, 382 mmol) durante 20 minutos (PRECAUCIÓN: EFERVESCENCIA). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (50 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, se añadió dietilentriamina (9 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se filtró para retirar un sólido de color blanco, que se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de agua y después salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (13,2 g, 100 %). CLEM (método B): T_R = 2,82 min, M+H⁺ = 348.

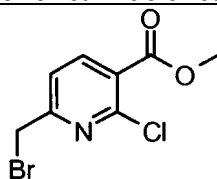
15 Etapa 5: Éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-formilaminometil-nicotínico

20 Una solución de éster metílico del ácido 6-aminometil-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico (13,2 g, 38,2 mmol) en ácido fórmico (200 ml) y anhídrido acético (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, seguido de salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (12,7 g, 89 %). CLEM (método B): T_R = 4,17 min, M+H⁺ = 376.

25 Éster metílico del ácido 5-cloro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

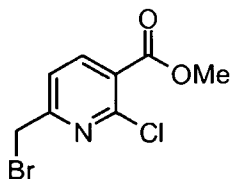


Etapa 1, Método A: Éster metílico del ácido 6-bromometil-2-cloronicotínico



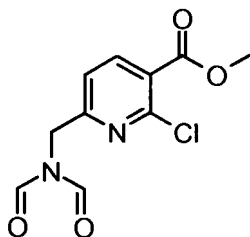
30 A una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (100 g, 0,54 mol) en DCE (1,0 l) se añadió *N*-bromosuccinimida recristalizada (124,7 g, 0,70 mol) y peróxido de benzoílo (13,1 g, 0,05 mol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas, durante lo cual, los reactivos se disolvieron para dar una solución de color rojo oscuro. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 ml) provocando que el color rojo se decolorara a amarillo. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto (<138 g, <0,54 mol) en forma de un aceite de color amarillo que contenía aproximadamente un 40 % del producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,51 (2H, s), 3,94 (3H, s).

40

Etapas 1, Método B: Método alternativo éster metílico del ácido 6-bromometil-2-cloronicotínico

- 5 A una solución en agitación mecánica de éster metílico del ácido 2-cloro-6-metilnicotínico (147 g, 0,79 mol) en DCE (1,5 l) se le añadió 1,3- dibromo-5,5-dimetilhidantoína (181,8 g, 0,635 mol) y AIBN (6,35 g, 0,04 mol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 72 horas, durante lo cual los reactivos se disolvieron para dar una solución de color rojo oscuro/pardo. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (1 l) provocando que el color rojo se decolorara a amarillo. Las capas se separaron y la
- 10 capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 750 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l), una solución salina sat. (1 l), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo resultante (235 g), que contenía aproximadamente un 46 % del producto deseado, se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,51 (2H, s), 3,94 (3H, s).

15

Etapas 2, Método A: Éster metílico del ácido 2-cloro-6-diformilaminometilnicotínico

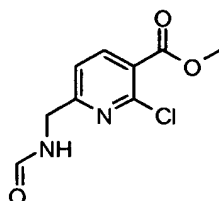
- 20 A una solución de éster metílico del ácido 6-bromometil-2-cloronicotínico en bruto (<138 g, <0,54 mol) en DMF (400 ml) se le añadió diformamida sódica (56,3 g, 0,59 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se oscureció rápidamente y se observó una ligera exotermia. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con agua (400 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se
- 25 lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se cargó en seco sobre sílice (150 g) y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 400 g, acetato de etilo al 40 % en ciclohexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (46 g, 33 % en dos etapas). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,46 (2H, s a), 7,56 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 4,39 (2H, s a), 3,36 (3H, s).

30

Etapas 2, Método B: Éster metílico del ácido 2-cloro-6-diformilaminometilnicotínico

- A una solución de éster metílico del ácido 6-bromometil-2-cloronicotínico en bruto (235 g) en DMF (500 ml) se le añadió en porciones diformamida sódica (82 g, 0,878 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C y la
- 35 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (préstese atención, la mezcla de reacción se oscureció rápidamente y se observó una ligera exotermia). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (400 ml). La solución resultante se lavó con agua (2 x 400 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se cargó en seco sobre sílice (200 g) y el residuo
- 40 se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂ 300 g, acetato de etilo al 10-30 % en ciclohexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (90,2 g, 44 % en dos etapas). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,46 (2H, s a), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,39 (2H, s a), 3,36 (3H, s).

45

Etapas 3, Método A: Éster metílico del ácido 2-cloro-6-formilaminometilnicotínico

A una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-diformilaminometilnicotínico (53,0 g, 0,21 mol) en metanol (300 ml) se le añadió agua (3,72 ml, 0,21 mol) y ácido fórmico (15,6 ml, 0,42 mol) antes de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con agua (200 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que solidificó después de un periodo de reposo (42,6 g, 90 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,34 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, s a), 4,63 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,96 (3H, s).

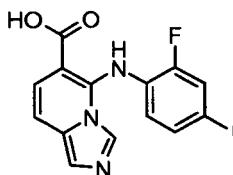
10 Etapa 3. Método B: Éster metílico del ácido 2-cloro-6-formilaminometilnicotínico.

A una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-diformilaminometilnicotínico (90,2 g, 0,352 mol) en metanol (530 ml) se le añadió agua (8 ml, 0,44 mol) y ácido fórmico (27,6 ml, 0,73 mol) antes de calentar la mezcla de reacción a abundante reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (400 ml). La solución resultante se lavó con agua (400 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que solidificó después de un periodo de reposo (79,78 g, 99 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,34 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, s a), 4,63 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,96 (3H, s).

20 Etapa 4: Éster metílico del ácido 5-cloroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

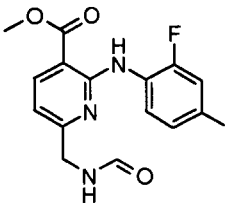
A una suspensión de éster metílico del ácido 2-cloro-6-formilaminometilnicotínico (42,6 g, 0,19 mol) en tolueno (400 ml) se le añadió oxiclóruo de fósforo (V) (18,2 ml, 0,20 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml) antes de tratarla con una solución de hidróxido sódico (2 M) para ajustar el pH-8. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), después se añadió carbón (~5 g) y la solución se mezcló durante 5 minutos antes de filtrarse y concentrarse al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (34,4 g, 88 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,52 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,97 (3H, s).

Ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



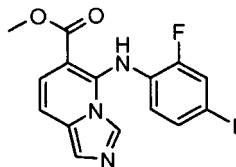
35

Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-formilaminometilnicotínico



A una solución de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)-6-formilaminometilnicotínico (10,3 g, 27,4 mmol) en DCM (275 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota monoclóruo de yodo en forma de una solución en DCM (54,9 ml, 1 M, 54,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con metabisulfito sódico acuoso (100 ml, 0,5 M) y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma de color naranja (11,6 g, 100 %). CLEM (Método B): T_R = 3,72 min, M_{+H}⁺ = 430.

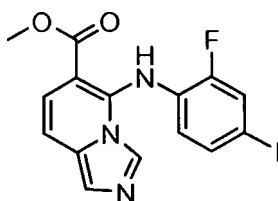
45

Etapa 2: Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 5 A una suspensión de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-formilaminometilnicotínico (11,6 g, 27,4 mmol) en tolueno (160 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (V) (5,1 ml, 54,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se vertió sobre hielo. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera
- 10 (30 ml), se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO₂, gradiente de acetato de etilo al 0-70 % en DCM) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (5,6 g, 50 %). CLEM (Método B): T_R = 3,62 min, M+H⁺ = 412.

Etapa 3: Ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 15 A una solución de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (5,6 g, 13,6 mmol) en IMS (50 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso (27,2 ml, 1 M, 27,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el IMS. La solución resultante se acidificó a pH ~5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M) provocando que se formara un precipitado. El producto se recogió por filtración y se secó al vacío a 45 °C para producir el compuesto del título en
- 20 forma de un sólido de color beige (5,4 g, 100 %). CLEM (Método B): T_R = 2,79 min, M+H⁺ = 398.

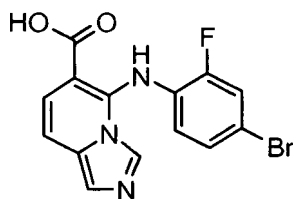
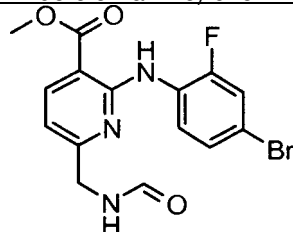
Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico, Método A

- 25 A una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (9,98 ml, solución 1 M, 9,98 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -70 °C se le añadió gota a gota, durante 15 minutos, una solución de 2-fluoro-4-yodo anilina (1,01 g, 4,28 mmol) y éster metílico del ácido 5-cloro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (1,0 g, 4,75 mmol) en THF (20 ml), dando una solución de color rojo brillante. Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, antes de secar los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo al 0-40 % en ciclohexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,15 g, 65 %). CLEM
- 30 (Método B): T_R = 3,54 min, M+H⁺ = 412.

Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico, Método B

- 40 A una suspensión en agitación de 2-fluoro-4-yodoanilina (53,95 g, 0,256 mol) y éster metílico del ácido 5-cloro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (62,0 g, 0,253 mol) en THF (500 ml), en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se le añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (544 ml, solución 1 M, 0,544 mol) durante 1 h, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C, para dar una solución de color rojo/pardo. Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a -30 °C y después se inactivó mediante adición
- 45 agua (100 ml). El disolvente se retiró al vacío, antes de diluir con agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se trituró terc-butil metil éter (600 ml) para producir el producto en forma de un sólido de color amarillo/pardo (87,2 g 83 %). CLEM (Método B): T_R = 3,54 min, [M+H]⁺ = 412.

50

Ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílicoEtapa 1: Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-formilaminometilnicotínico

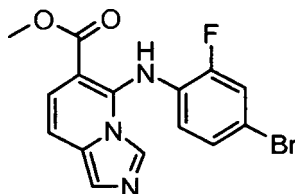
5

A una solución de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)-6-formilaminometilnicotínico (11,6 g, 30,9 mmol) en DCM (300 ml) a -30 °C se le añadió en porciones N-bromo succinimida (5,56 g, 30,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma de color naranja (11,8 g, 100 %). CLEM (Método B): T_R = 3,67 min, M+H⁺ = 382/384.

10

Etapa 2: Éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

15



20

A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-6-formilaminometilnicotínico (11,8 g, 30,9 mmol) en tolueno (550 ml) se le añadió oxiclorigenato de fósforo (V) (3,16 ml, 34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trató con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en DCM) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (5,4 g, 49 %). CLEM (Método B): T_R = 3,56 min, M+H⁺ = 364/366.

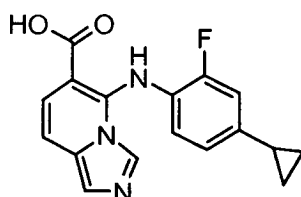
25

Etapa 3: Ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

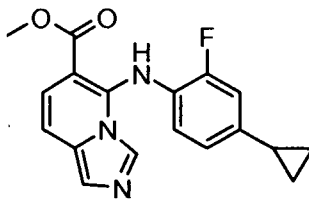
30

A una solución de éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (5,4 g, 15 mmol) en IMS (110 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso (30 ml, 1 M, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío a un volumen de ~50 ml y la solución resultante se acidificó a pH ~2 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M) provocando que se formara un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 35 °C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño oscuro (4,48 g, 85 %). CLEM (Método B): T_R = 2,81 min, M+H⁺ = 350/352.

35

Ácido 5-(2-fluoro-4-ciclopropilfenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

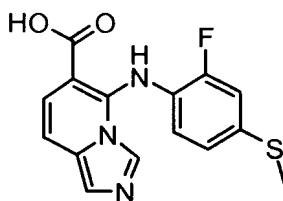
40

Etapa 1: Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-ciclopropilfenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

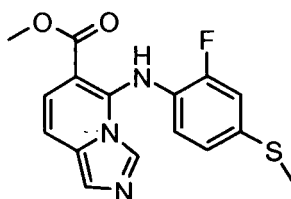
- 5 A una solución de 2-fluoro-4-ciclopropilfenilamina (395 mg, 2,61 mmol) y éster metílico del ácido 5-cloro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (500 mg, 2,37 mmol) en THF en una atmósfera de nitrógeno a -70 °C (20 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (4,98 ml, solución 1 M, 4,98 mmol). Después de agitar durante 1 hora a -70 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml), el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano) para producir el compuesto del título (573 mg, 60 %). CLEM (Método B): T_R = 3,60 min, M+H⁺ = 326.

Etapa 2: Ácido 5-(2-fluoro-4-ciclopropilfenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 15 A una solución de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-ciclopropilfenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (573 mg, 1,73 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso (10 ml, 1 M, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío a un volumen de ~20 ml y la solución resultante se diluyó con agua (20 ml) y se filtró. El filtrado se acidificó a pH ~1 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M) provocando que se formara un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 45 °C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño oscuro (476 mg, 87 %). CLEM (Método B): T_R = 2,81 min, M+H⁺ = 318.

Ácido 5-(2-fluoro-4-metansulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico, Método A

25

Etapa 1: Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

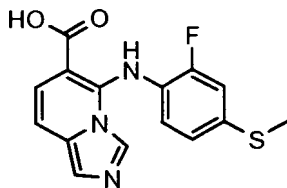
30

- A una solución de 2-fluoro-4-metanosulfanilfenilamina (410 mg, 2,61 mmol) y éster metílico del ácido 5-cloroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (500 mg, 2,37 mmol) en THF, en una atmósfera de nitrógeno a -70 °C (20 ml) se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (4,98 ml, solución 1 M, 4,98 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a -70 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml), el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en ciclohexano) para producir el compuesto del título (471 mg, 73 %). CLEM (Método B): T_R = 3,39 min, M+H⁺ = 332.

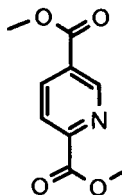
Etapa 2: Ácido 5-(2-fluoro-4-metansulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- A una solución de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (471 mg, 1,45 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso (10 ml, 1 M, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío un volumen de ~20 ml y la solución resultante se diluyó con agua (20 ml) antes de acidificarse a pH ~1 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M), provocando que se formara un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 45 °C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño oscuro (413 mg, 87 %). CLEM (Método B): T_R = 2,98 min, [M+H]⁺ = 312.

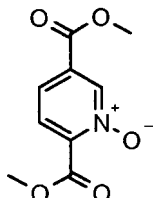
45

Ácido 5-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. Método B

5

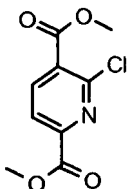
Etapa 1: Éster dimetílico del ácido piridin-2,5-dicarboxílico

- 10 A una suspensión de ácido piridin-2,5-dicarboxílico (20 g, 120 mmol) en diclorometano (396 ml) y DMF (6,6 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (60,96 g, 480 mmol) durante 20 minutos. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se recogió en metanol (276 ml) frío (0 °C) y se agitó durante 15 minutos. La solución resultante se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Una porción del producto se recogió en forma de un precipitado de color blanco. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (material combinado obtenido 22,93 g, 98 %). CLEM (método B): T_R = 2,48 min, [M+H]⁺ = 196.

20 Etapa 2: Éster dimetílico del ácido 1-oxi-piridin-2,5-dicarboxílico

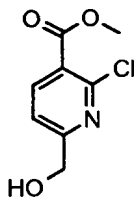
- 25 A una solución fría (0 °C) de éster dimetílico del ácido piridin-2,5-dicarboxílico (22,93 g, 118 mmol) en diclorometano (472 ml) se le añadió en porciones 3-cloroperbenzoico (62,5 g, 278 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se adsorbió sobre HMN y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 100 %, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (17,08 g, 69 %). CLEM (método B): T_R = 1,64 min, [M+H]⁺ = 212.

30

Etapa 3: Éster dimetílico del ácido 6-cloro-piridin-2,5-dicarboxílico

- 35 A una solución de éster dimetílico del ácido 1-oxi-piridin-2,5-dicarboxílico (17,08 g, 81 mmol) en tolueno (450 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (8,3 ml, 89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (11,97 g, 65 %) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. CLEM (método B): T_R = 2,77 min, [M+H]⁺ = 230.

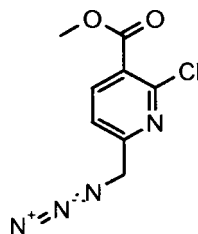
40

Etapa 4: Éster metílico del ácido 2-cloro-6-hidroximetil-nicotínico

- 5 Una suspensión fría (0 °C) de cloruro de calcio (19,54 g, 176 mmol) y borohidruro sódico (4,18 g, 110 mmol) en etanol anhidro (176 ml) y THF anhidro (88 ml) se agitó durante 1 hora, después de lo cual se añadió éster dimetílico del ácido 6-cloro-piridin-2,5-dicarboxílico (9,97 g, 44 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 6 horas más, la reacción se interrumpió mediante la adición de H₂SO₄ (35 ml, 5 M). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. El filtrado se lavó con NaOH 1 M, agua y salmuera, la fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 100 %, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (6,14 g, 69 %). CLEM (método B): T_R = 2,34 min, [M+H]⁺ = 202.

Etapa 5: Éster metílico del ácido 6-azidometil-2-cloro-nicotínico

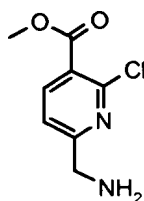
15



- 20 A una solución fría (0 °C) de éster metílico del ácido 2-cloro-6-hidroximetil-nicotínico (4,98 g, 24,8 mmol) en diclorometano (161 ml) se le añadió cloruro de mesilo (2,5 ml, 29,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en dimetilformamida (62 ml) y se añadió azida sódica (4,03 g, 62 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua (aprox. 50 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 50 %, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,76 g, 85 %). CLEM (método B): T_R = 3,22 min, [M+H]⁺ = 227.

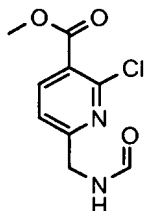
Etapa 6: Éster metílico del ácido 6-Aminometil-2-cloro-nicotínico

30



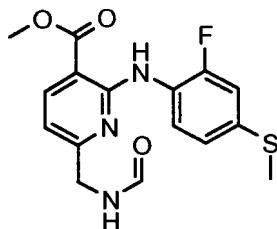
- 35 A una solución de éster metílico del ácido 6-azidometil-2-cloro-nicotínico (4,75 g, 21 mmol) en THF (189 ml) y agua (3,6 ml) se le añadió trifetilfosfina (11 g, 42 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con metanol. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 10 %, metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (método B): T_R = 2,65 min, [M+H]⁺ = 201.

40

Etapa 7: Éster metílico del ácido 2-cloro-6-formilaminometil-nicotínico

5 A una solución de éster metílico del ácido 6-aminometil-2-cloro-nicotínico (740 mg, 3,7 mmol) en ácido fórmico (18,5 ml) se le añadió anhídrido acético (3,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (757 mg, 90 %) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. CLEM (método B): $T_R = 2,20$ min, $[M+H]^+ = 229$.

10

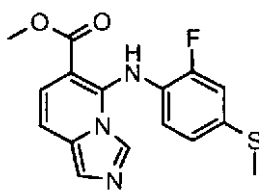
Etapa 8: Éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-6-formilaminometil-nicotínico

15 A una solución de éster metílico del ácido 2-cloro-6-formilaminometil-nicotínico (123 mg, 0,54 mmol) en tolueno (1,6 ml) se le añadió fosfato potásico (119 mg, 0,76 mmol), 2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamina (102 mg, 0,65 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (12,8 mg, 0,014 mmol) y dicitclohexil-(2',6'-diisopropoxi-bifenil-2-il)-fosfano (25 mg, 0,054 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón, después se calentó a 100 °C. Después de 25 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, agua y después salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante (43 mg, 23 %). CLEM (método B): $T_R = 3,53$ min, $[M+H]^+ = 350$.

20

Etapa 9: Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

25



30 A una suspensión de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-6-formilaminometil-nicotínico (309 mg, 0,89 mmol) en tolueno (15,6 ml) se le añadió oxiclórico de fósforo (91 ml, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción enfriada se inactivó mediante la adición de agua (aprox. 2 ml) y después se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 40 %, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (150 mg, 51 %). CLEM (método B): $T_R = 3,44$ min, $[M+H]^+ = 332$.

35

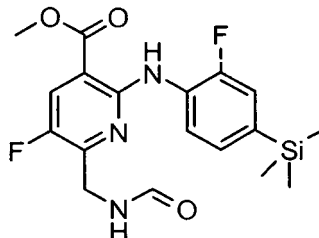
Etapa 10: Ácido 5-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

40 A una solución de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (150 mg, 0,45 mmol) en IMS (10 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,5 ml, solución acuosa 1 M, 0,5 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se recogió en agua (aprox. 15 ml), la solución acuosa se lavó con éter dietílico antes de ajustar el pH a pH 3 usando HCl 1 M, dando como resultado la precipitación de un sólido de color pardo. El precipitado se extrajo usando acetato de etilo, la fase orgánica se aisló y se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (109 mg, 76 %).

45

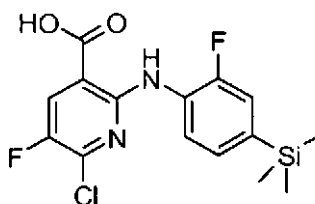
RMN ¹H (CD₃OD): 7,67 (1 H, s), 7,44 (1 H, d, J = 9,53 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 0,83 Hz), 7,24 (1 H, dd, J = 9,57, 0,80 Hz), 7,15 (1 H, dd, J = 11,47, 2,12 Hz), 7,02-7,01 (1 H, m), 6,76 (1 H, t, J = 8,49 Hz), 2,49 (3 H, s).

Éster metílico del ácido 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-formilaminometil-nicotínico



5

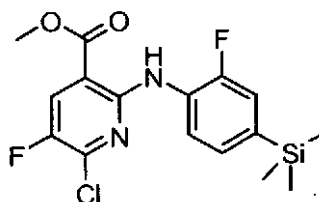
Etapa 1: Ácido 6-cloro-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico



A una solución fría (-78 °C) de 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (19,2 g, 105 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de LHMDS (160 ml, 1 M en hexanos, 160 mmol) durante 45 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas a -78 °C, se añadió una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoro-nicotínico (10,5 g, 50 mmol) en THF anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se interrumpió la agitación a temperatura ambiente de la reacción con agua y se ajustó a pH 2 mediante la adición de HCl concentrado. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se aisló, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se trituroó con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8,7 g, 49 %). CLEM (método B): T_R = 4,92 min, [M+H]⁺ = 357.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 6-cloro-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico

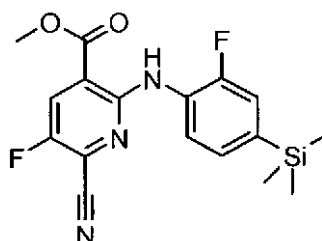
20



A una suspensión de ácido 6-cloro-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico (7,6 g, 21,3 mmol) en diclorometano (100 ml) y DMF (1 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (9,1 ml, 106,4 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas y después se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se recogió en metanol (100 ml) frío (0 °C). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con metanol frío y se secó al vacío a 45 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,3 g, 92 %). CLEM (método B): T_R = 5,38 min, [M+H]⁺ = 371.

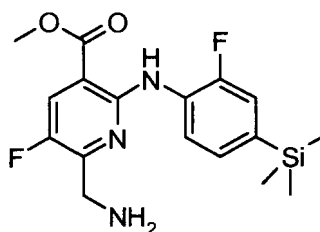
30

Etapa 3: Éster metílico del ácido 6-ciano-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico



Una suspensión desgasificada de éster metílico del ácido 6-cloro-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico (7,8 g, 21,2 mmol), cianuro de cinc (II) (1,84 g, 15,6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (2,43 g, 2,12 mmol) en DMF (40 ml) se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con éter dietílico y pentano y después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,9 g, 91 %). CLEM (método B): T_R = 4,99 min, [M+H]⁺ = 362.

Etapa 4: Éster metílico del ácido 6-aminometil-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico

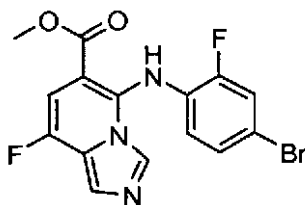


A una suspensión de éster metílico del ácido 6-ciano-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico (5,7 g, 15,8 mmol) en metanol (130 ml) se le añadió cloruro de cobalto (II) (7,5 g, 31,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se enfrió a 0 °C y se añadió en pequeñas porciones borohidruro sódico (6,0 g, 158 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró para retirar un sólido de color blanco, que se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, seguido de agua y después salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,0 g, 34 %). CLEM (método B): T_R = 2,77 min, [M+H]⁺ = 366.

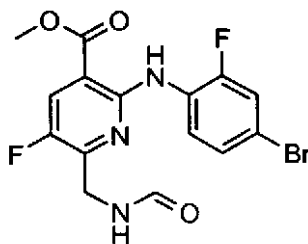
Etapa 5: Éster metílico del ácido 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-formilaminometil-nicotínico

A una solución de éster metílico del ácido 6-aminometil-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-nicotínico (2,0 g, 5,5 mmol) en ácido fórmico (30 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno, después se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título as un sólido de color pardo oscuro (2,1 g, 100 %). CLEM (método B): T_R = 4,36 min, [M+H]⁺ = 394.

Éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-fluoro-6-formilaminometilnicotínico



A una solución de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-formilaminometil-nicotínico (2,6 g, 6,6 mmol) en diclorometano (65 ml) a -30 °C se le añadió NBS (1,2 g, 6,6 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a -30 °C durante 1,5 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo y esta solución orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,49 g, 95 %). CLEM (método B): T_R = 3,79 min, [M+H]⁺ = 400/402.

5

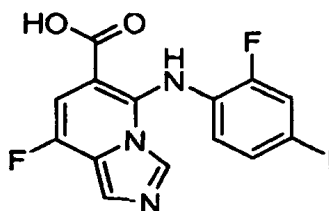
Etapa 2: Éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

A una suspensión de éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-fluoro-6-formilaminometil-nicotínico (2,49 g, 6,2 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (0,65 ml, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 1,5 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y de concentrar al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua seguido de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y después salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 100 %, de éter en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (692 mg, 29 %). CLEM (método B): T_R = 3,97 min, [M+H]⁺ = 382/384.

10

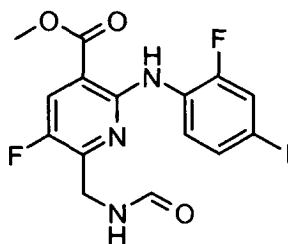
15

Ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



20

Etapa 1: Éster metílico del ácido 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-formilaminometilnicotínico

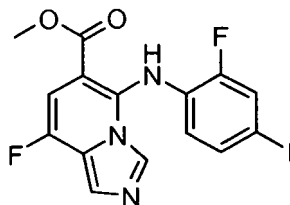


25

A una solución de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-formilaminometil-nicotínico (2,4 g, 6,1 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se añadió ICl (2,0 g, 12,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, después se inactivó con agua, se lavó con una solución saturada de sulfito sódico, seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,7 g, 98 %). CLEM (método B): T_R = 3,81 min, [M+H]⁺ = 448.

30

Etapa 2: Éster metílico del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



35

A una suspensión de éster metílico del ácido 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-formilaminometil-nicotínico (2,7 g, 6,2 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (1,1 ml, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua seguido de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y después salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 50 %, acetato de etilo en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,0 g, 39 %). CLEM (método B): T_R = 3,97 min, [M+H]⁺ = 430.

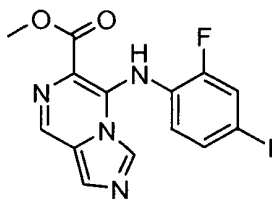
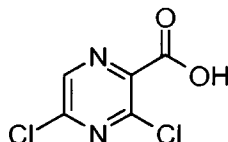
40

45

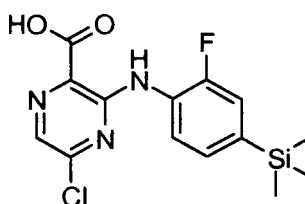
Etapa 3: Ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (500 mg, 1,17 mmol) en IMS (10 ml) se le añadió hidróxido sódico (1,75 ml, solución acuosa 1 M, 1,75 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH 1. El precipitado formado se retiró por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (435 mg, 90 %). CLEM (método B): $T_R = 3,47$ min, $[M+H]^+ = 416$.

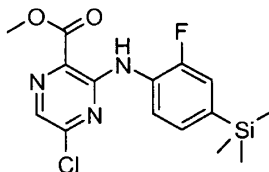
SÍNTESIS DE AZAIMIDAZO[1,5-a]PIRIDINAS

Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílicoEtapa 1: Ácido 3,5-dicloro-pirazin-2-carboxílico

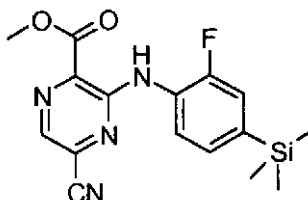
A una solución de diisopropilamina (13,0 ml, 92,6 mmol, 2,3 equiv.) en THF anhidro (300 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota una solución de nBuLi 1,6 M en hexanos (57,9 ml, 92,6 mmol, 2,3 equiv.) durante 30 minutos. Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió hielo seco picado (dióxido de carbono sólido) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa acuosa se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~ 2 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente del 0 % al 50 %, metanol en diclorometano) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color beige (3,16 g, 40,6 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8,60 (s, 1H).

Etapa 2: Ácido 5-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-pirazin-2-carboxílico

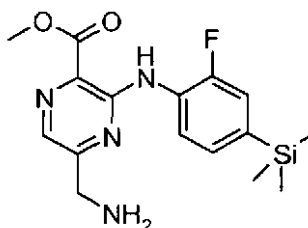
A una solución de 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (3,8 g, 20,7 mmol, 2,0 equiv.) en THF anhidro (150 ml) a -78 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota una solución de LHMDS 1,0 M en THF (33,2 ml, 30 mmol, 3,2 equiv.) durante 20 minutos. Después de 1 hora a -78 °C, se le añadió una solución de ácido 3,5-dicloro-pirazin-2-carboxílico (2,0 g, 10,3 mmol) en THF anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se inactivó con agua y el pH se ajustó a pH 2 mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente del 20 al 50 %, acetato de etilo en hexano, seguido de metanol del 0 % al 30 % en diclorometano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,95 g, 83,8 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 10,41 (s, 1H), 8,28 (t, J = 7,79 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 2H), 0,27 (s, 9H).

Etapa 3: Éster metílico del ácido 5-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-pirazin-2-carboxílico

- 5 A una solución de ácido 5-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-pirazin-2-carboxílico (2,95 g, 8,68 mmol) en metanol (50 ml) y tolueno (100 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂ se le añadió una solución de trimetilsilildiazometano 2 M en hexanos (9,55 ml, 19,0 mmol, 2,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró
- 10 y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (2,18 g, 71,1 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 10,54 (s, 1H), 8,36 (t, J = 7,86 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 0,28 (s, 9H); CLEM (método D1) T_R = 1,38 min, [M+H]⁺ = 354.

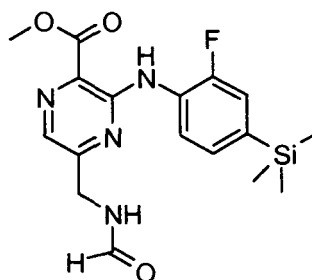
15 Etapa 4: Éster metílico del ácido 5-ciano-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-pirazin-2-carboxílico

- Una suspensión desgasificada de éster metílico del ácido 5-cloro-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-pirazin-2-carboxílico (1,35 g, 3,82 mmol), cianuro de cinc (II) (492,8 mg, 4,2 mmol, 1,1 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (551,0 mg, 0,48 mmol, 0,12 equiv.) en dimetilformamida anhidra (30 ml) se sometió irradiación por microondas a 150 °C durante 18 minutos. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y después se filtró a través de un lecho de Celite®. El lecho se aclaró bien con acetato de etilo (2 x). Los filtrados combinados se lavaron con salmuera al 50 % (2 x) y salmuera (1 x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente del 0 al 30 % de acetato de etilo en hexano) para dar un aceite de color pardo. La trituración con MeOH proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido de color naranja (1,31 g, 99,8 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 10,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (t, J = 7,82 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 0,29 (s, 9H); CLEM (método D1): T_R = 1,28 min, [M+H]⁺ = 345.
- 20
- 25

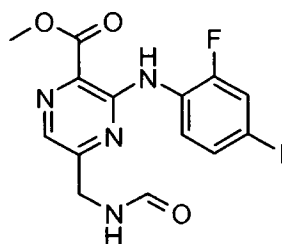
30 Etapa 5: Éster metílico del ácido 5-aminometil-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-pirazin-2-carboxílico

- A una solución de éster metílico del ácido 5-ciano-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-pirazin-2-carboxílico (600 mg, 1,74 mmol) en ácido acético glacial concentrado (12 ml) se le añadió Pd al 10 % sobre carbono (120 mg). La mezcla de reacción se evacuó con al vacío y se purgó con H₂ (3 x), después se agitó en una atmósfera de H₂ durante 3,5 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de la sal HOAc. CLEM (método C): T_R = 2,51 min, [M+H]⁺ = 349.
- 35

40

Etapa 6: Éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-5-formilaminometil-pirazin-2-carboxílico

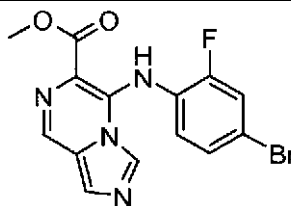
- 5 Una solución de éster metílico del ácido 5-aminometil-3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-pirazin-2-carboxílico (800 mg, 2,30 mmol) de antes, en ácido fórmico (12 ml) y anhídrido acético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 1,5 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (850 mg, 98,3 %). CLEM (método D1): T_R = 1,09 min, [M+H]⁺ = 377.

Etapa 7: Éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-formilaminometil-pirazin-2-carboxílico

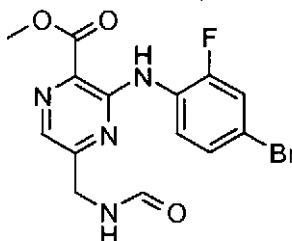
- 15 A una solución fría (0 °C) de éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-5-formilaminometil-pirazin-2-carboxílico (480 mg, 1,28 mmol) en diclorometano (13 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota una solución 1 M de monocloruro de yodo en diclorometano (3,0 ml, 3,0 mmol, 2,4 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico (~ 3 ml). Después de agitar durante 10 minutos la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (548 mg, 99 %). CLEM (método C): T_R = 2,65 min, [M+H]⁺ = 431.

Etapa 8: Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico

- 30 A una suspensión de éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-formilaminometil-pirazin-2-carboxílico (480 mg, 1,12 mmol) en tolueno (18 ml) se le añadió oxiclóruo de fósforo (0,42 ml, 4,4 mmol, 4,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml). El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 20 %, metanol en acetato de etilo) para dar un aceite de color amarillo. La cristalización en diclorometano - éter - hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (190 mg, 41,3 %). CLEM (método C): T_R = 2,45 min, [M+H]⁺ = 413.

Éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico

40

Etapa 1: Éster metílico del ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-formilaminometil-pirazin-2-carboxílico

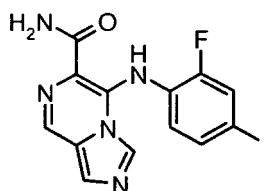
5 A una solución a -30 °C de éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-5-formilaminometil-pirazin-2-carboxílico (1,84 g, 4,89 mmol) en diclorometano (50 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió NBS (0,96 g, 5,38 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 3 h. Se añadió más cantidad de NBS (0,96 g, 5,38 mmol, 1,1 equiv.) se añadió y la mezcla de reacción se dejó en reposo a 0 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se trituró con metanol para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,50 g, 80,1 %).
10 CLEM (método C): T_R = 2,51 min, [M+H]⁺ = 383 / 384.

Etapa 2: Éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico

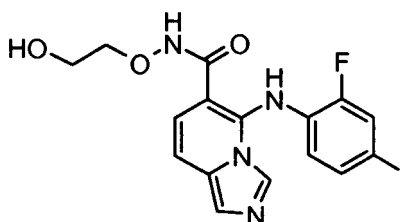
15 A una suspensión de éster metílico del ácido 3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-formilamino-metil-pirazin-2-carboxílico (1,40 g, 3,65 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (1,50 ml, 16,1 mmol, 4,4 equiv.), y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C en una atmósfera de N₂ durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 70 al 100 % de acetato de etilo en hexano, seguido de metanol del 0 % al 2 % en acetato de etilo) para dar un aceite de color naranja. La cristalización en acetato de etilo - hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color naranja (1,26 g, 94,3 %). CLEM (método D1): T_R = 0,86 min, [M+H]⁺ = 366 / 367.

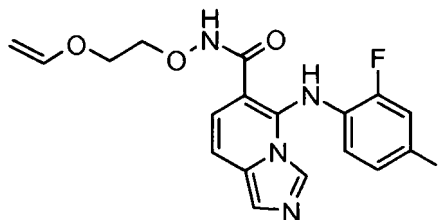
5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

25



30 A una solución de ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (64,0 mg, 0,16 mmol) en THF anhidro (3,6 ml) se le añadió HOBt (56,5 mg, 0,42 mmol, 2,6 equiv.), DIPEA (0,073 ml, 0,42 mmol, 2,6 mmol) y EDCI (67,8 mg, 0,35 mmol, 2,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 2 h. Se añadió una solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio (0,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, agua y salmuera. La capa orgánica se aisló y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 al 20 % de metanol en diclorometano) para dar un aceite. La cristalización en DCM - éter - hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (9,9 mg, 16,0 %). RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 10,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 8,4 Hz, 1H); CLEM (método D1): T_R = 0,84 min, [M+H]⁺ = 398.

40 EJEMPLO 5: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

Etapa 1, Método A: (2-Viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 5 A una solución de ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (2,10 g, 5,29 mmol) y O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (0,87 g, 8,46 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió clorhidrato de EDCI (1,31 g, 6,90 mmol), HOBt (0,93 g, 6,90 mmol) y DIPEA (1,17 ml, 6,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se disolvió en 1:1 de terc-butilmetiléter:acetato de etilo (20 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). La mezcla
- 10 resultante se sometió a ultrasonidos hasta que se formó un precipitado, el precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 45 °C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (1,55 g, 60 %). CLEM (Método B): $T_R = 2,80$ min, $M+H^+ = 483$.

Etapa 1, Método B: (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 15 A una solución de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (1,5 g, 3,64 mmol) y O-(2-viniloxietil)hidroxilamina (749 mg, 7,28 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio en forma de una solución en THF (18 ml, 1 M, 18 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a ~0 °C durante 1 hora antes de inactivarse con cloruro de amonio acuoso saturado. Los disolventes volátiles se retiraron al vacío y después se añadieron éter dietílico (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos provocando que se forma un precipitado que se retiró por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,07 g, 61 %). CLEM (Método B): $T_R = 2,79$ min, $M+H^+ = 483$.
- 20

Etapa 1, Método C: (2-Viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 25 A una solución en agitación mecánica de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (82,17 g, 0,2 mol) y O-(2-viniloxietil)hidroxilamina (40,73 g, 0,382 mol) en THF seco (1,27 l) a 5 °C en una atmósfera de N_2 , se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio en forma de una solución en THF (1 l, 1 M, 1 mol) durante 1 h, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 20 minutos antes de inactivarse mediante adición de agua (200 ml) y solución salina saturada (350 ml). Los disolventes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con agua (1,5 l) y se extrajo con 2-metil tetrahidrofurano (3 x 1 l). Las capas orgánicas se lavaron agua (500 ml), solución salina saturada (500 ml), se secaron (Na_2CO_3), se absorbieron sobre gel de sílice (200 g) y se purificaron sobre gel de sílice (400 g) usando acetato de etilo como eluyente. El producto en bruto resultante se trituró con terc-butil metil éter (400 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (58,36 g, 60 %). CLEM (Método B): $T_R = 2,79$ min, $[M+H]^+ = 483$.
- 30
- 35

Etapa 2, Método A: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 40 A una suspensión de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (2,87 g, 5,95 mmol) en metanol (45 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso (11,9 ml, 1 M, 11,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, tiempo durante el cual los sólidos se disolvieron. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el metanol. La solución resultante se diluyó con 1:1 de terc-butilmetiléter:acetato de etilo (20 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos hasta que se formó un precipitado y el precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío a 45 °C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,5 g, 92 %). CLEM (Método A): $T_R = 5,58$ min, $M+H^+ = 457$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,05 (1 H, s), 7,58 (1 H, dd, $J = 10,69, 1,92$ Hz), 7,43 (1 H, s), 7,39 (1 H, d, $J = 9,33$ Hz), 7,31-7,28 (1 H, m), 6,89 (1 H, d, $J = 9,31$ Hz), 6,34 (1 H, t, $J = 8,68$ Hz), 4,64 (1 H, s), 3,64 (2 H, t, $J = 4,78$ Hz), 3,46 (2 H, m).
- 45

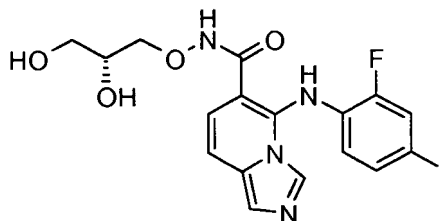
Etapa 2, Método B: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 50 A una suspensión de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (58,36 g, 0,12 mol) en metanol (600 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso (242 ml, 1 M, 0,242 mol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 45 °C durante 1 h, tiempo durante el cual los sólidos se disolvieron.
- 55 Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar el metanol. El residuo resultante se trató con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de recoger el producto en bruto por filtración, y de secar a 55 °C sobre óxido de fósforo (V) al vacío durante 24 h. El producto en bruto se cristalizó en IPA:H₂O (1:1, v/v) (800 ml) con enfriamiento lento y agitación mecánica. El producto se recogió por filtración y se lavó en frío con IPA:H₂O (1:1, v/v) (100 ml) antes de

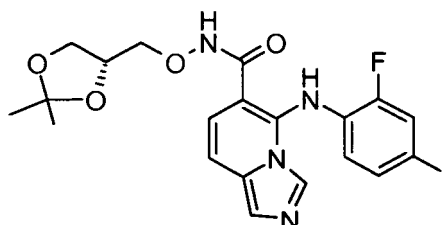
secarse al vacío a 55 °C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (50,2 g, 90 %). CLEM (Método A): $T_R = 5,58$ min, $[M+H]^+ = 457$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,05 (1 H, s), 7,58 (1 H, dd, $J = 10,69, 1,92$ Hz), 7,43 (1 H, s), 7,39 (1 H, d, $J = 9,33$ Hz), 7,31-7,28 (1 H, m), 6,89 (1H, d, $J = 9,31$ Hz), 6,34 (1 H, t, $J = 8,68$ Hz), 4,64 (1 H, s), 3,64 (2 H, t, $J = 4,78$ Hz), 3,46 (2 H, m).

5

EJEMPLO 6: ((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



10 Etapa 1: ((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 5-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

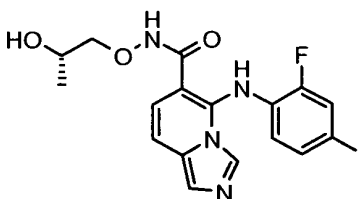


15 A una solución de ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (326 mg, 0,82 mmol) en THF (4,1 ml) se le añadieron O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-hidroxilamina (362 mg, 2,46 mmol), DIPEA (1,26 ml, 7,4 mmol), HOBt (327 mg, 2,46 mmol) y EDCI (471 mg, 2,46 mmol), la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de agua y después salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na_2SO_4),
20 se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 10 %, metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (364 mg, 84 %). CLEM (método B): $T_R = 2,58$ min, $[M+H]^+ = 527$.

25 Etapa 2: ((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

Una solución de ((S)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (364 mg, 0,7 mmol) en metanol (0,5 ml) y diclorometano (0,5 ml) se cargó sobre un cartucho SCX-2. El cartucho se lavó abundantemente con metanol y el producto deseado se eluyó usando una solución 2 M de amoníaco en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano. La purificación del residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 10 %, metanol en diclorometano), seguido de HPLC preparativa (columna Gemini 5 micrómetros, C_6 -Fenil 250 x 21,20 mm, 20 mmol Et_3N por litro de disolvente, gradiente acetonitrilo/agua, del 5 al 98 %, tiempo de incremento 25 minutos) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (77,6 mg, 23 %). CLEM (método A): $T_R = 5,13$ min, $[M+H]^+ = 487$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,01 (1 H, s), 7,58 (1 H, dd, $J = 10,68, 1,92$ Hz), 7,42 (1 H, s), 7,38 (1H, d, $J = 9,34$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J = 8,43, 1,82$ Hz), 6,91 (1 H, d, $J = 9,32$ Hz), 6,32 (1 H, t, $J = 8,68$ Hz), 3,72-3,67 (1 H, m), 3,60-3,51 (2 H, m), 3,30 (2 H, d, $J = 4,94$ Hz).

35 EJEMPLO 7: ((S)-2-Hidroxi-propoxil)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



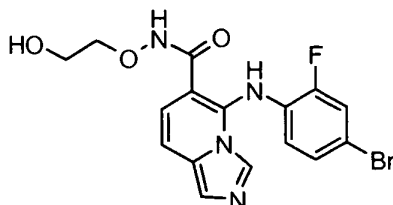
40

A una solución de ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (130 mg, 0,33 mmol) en THF (1,7 ml) se le añadieron clorhidrato de (S)-1-aminooxi-propan-2-ol (84 mg, 0,66 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,32 mmol), HOBt (88 mg, 0,66 mmol) y EDCI (126 mg, 0,66 mmol). Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadieron más cantidades de clorhidrato de (S)-1-aminooxi-propan-2-ol (84 mg, 0,66 mmol), DIPEA

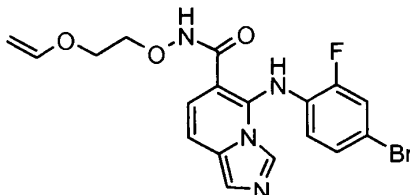
45

(0,23 ml, 1,32 mmol), HOBt (88 mg, 0,66 mmol), EDCI (126 mg, 0,66 mmol) y THF (1,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas más. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho SCX-2®. Después, el cartucho se lavó con metanol y el compuesto deseado se eluyó usando una solución 2 M de amoníaco en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 al 10 %, metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (17 mg, 11 %). CLEM (método A): $T_R = 6,01$ min, $[M+H]^+ = 471$. RMN 1H (DMSO- d_6): 8,07 (1 H, s), 7,58 (1 H, dd, $J = 10,71, 1,92$ Hz), 7,43 (1H, s), 7,38 (1 H, d, $J = 9,31$ Hz), 7,31-7,28 (1 H, m), 6,89 (1 H, d, $J = 9,31$ Hz), 6,35 (1H, t, $J = 8,68$ Hz), 3,69-3,60 (1H, m), 3,45-3,38 (2H, m), 0,96 (3 H, d, $J = 6,35$ Hz).

EJEMPLO 8: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



Etapa 1: (2-Viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

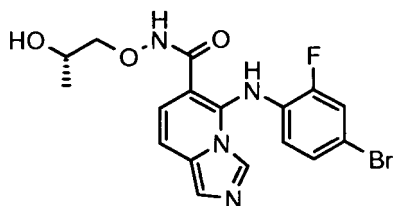


A una solución de ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (2,0 g, 5,7 mmol) y O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (0,71 g, 6,8 mmol) en DMF (44 ml) se le añadió clorhidrato de EDCI (1,42 g, 7,41 mmol), HOBt (1,0 g, 7,41 mmol) y DIPEA (0,97 ml, 5,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se disolvió en 1:1 de dietiléter:acetato de etilo (30 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml). La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos hasta que se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con 1:1 de dietiléter:acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (1,33 g, 53 %). CLEM (Método B): $T_R = 2,78$ min, $M+H^+ = 435/437$.

Etapa 2: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

A una suspensión de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (1,33 g, 3,05 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió ácido clorhídrico acuoso (6,7 ml, 1 M, 6,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío para retirar el metanol. El residuo resultante se disolvió en 1:1 de dietiléter:acetato de etilo (30 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml). La mezcla resultante se sometió a ultrasonidos hasta que se formó un precipitado, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y después éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,12 g, 90 %). CLEM (método A): $T_R = 5,22$ min, $[M+H]^+ = 409/411$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,20 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,51 (1H, dd, $J = 10,86, 2,22$ Hz), 7,44 (1H, s), 7,40 (1 H, d, $J = 9,33$ Hz), 7,16 (1H, ddd, $J = 8,61, 2,20, 1,07$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 9,31$ Hz), 6,50 (1H, t, $J = 8,84$ Hz), 4,63 (1 H, s), 3,65 (2 H, t, $J = 4,79$ Hz), 3,46 (3 H, s).

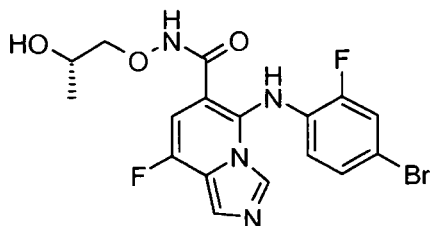
EJEMPLO 9: ((S)-2-Hidroxipropano)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



A una solución de ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (271 mg, 0,77 mmol) en dioxano (3,9 ml) se le añadió HOBt (306 mg, 2,3 mmol) y EDCI (442 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron clorhidrato de (S)-1-aminooxi-propan-2-ol (294

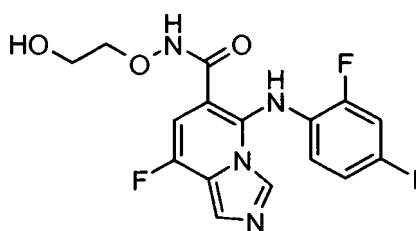
mg, 2,3 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 6,9 mmol), después la mezcla se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 al 100 %, acetato de etilo en diclorometano, después gradiente del 0 al 10 %, metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde/amarillo (80 mg, 25 %). CLEM (método A): T_R = 5,71 min, [M+H]⁺ = 423/425. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,10 (1 H, s), 7,51 (1H, dd, J = 10,87, 2,22 Hz), 7,43 (1 H, s), 7,39 (1H, d, J = 9,31 Hz), 7,18-7,14 (1 H, m), 6,88 (1 H, d, J = 9,31 Hz), 6,51 (1H, t, J = 8,85 Hz), 4,69 (1 H, s), 3,68-3,59 (1 H, m), 3,42 (2 H, d, J = 5,81 Hz), 0,95 (3 H, d, J = 6,35 Hz).

EJEMPLO 10: ((S)-2-Hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

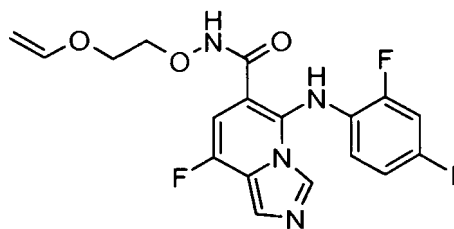


A una solución de éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (351 mg, 0,92 mmol) en IMS (10 ml) se le añadió hidróxido sódico (1,0 ml, solución acuosa 1 M, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se suspendió en dioxano. Se añadieron EDCI (353 mg, 1,84 mmol) y HOBt (248 mg, 1,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron clorhidrato de (S)-1-aminoxi-propan-2-ol (235 mg, 1,84 mmol) y DIPEA (0,63 ml, 3,68 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas, antes de concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo, después se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, seguido de agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 al 10 %, metanol en diclorometano) para dar un sólido de color amarillo pálido (124 mg), que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna Gemini 5 micrómetros C₁₈ 250 x 21,20 mm, gradiente de ácido fórmico al 0,1 %, de acetonitrilo/agua, del 5 al 85 %, tiempo de incremento 15 minutos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (70 mg, 17 %). CLEM (método A): T_R = 7,83 min, [M+H]⁺ = 441/443. RMN ¹H (CDCl₃): 9,45 (1 H, s), 8,99 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 2,95 Hz), 7,59 (1H, s), 7,29 (1 H, dd, J = 10,10, 2,16 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 6,50 (1H, d, J = 10,18 Hz), 6,41 (1 H, t, J = 8,54 Hz), 4,03 (1 H, t, J = 7,52 Hz), 3,94 (1 H, d, J = 11,57 Hz), 3,70 (1 H, t, J = 10,24 Hz), 1,14 (3 H, d, J = 6,46 Hz).

EJEMPLO 11: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



Etapa 1: (2-Viniloxietoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



Se disolvieron ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (0,20 g, 0,48 mmol), 0-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (55 mg, 0,53 mmol), EDCI (102 mg, 0,53 mmol), HOBt (72 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (90 µl, 0,53 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y después la fracción acuosa se extrajo dos veces con acetato de

etilo (2 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , gradiente del 0-10 % de metanol en DCM) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (200 mg, 83 %). CLEM (Método B): $T_R = 3,41$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$.

5

Etapa 2: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

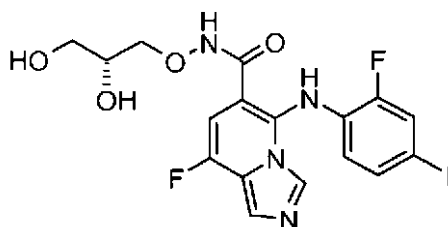
Una solución de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (200 mg, 0,39 mmol) en metanol (1 ml) se cargó sobre una columna SCX-2. La columna se lavó con metanol (10 ml), después el producto se eluyó con amoniaco en metanol (20 ml, 2 M), las fracciones apropiadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-90 %/agua con ácido fórmico al 0,1 %, Phenominex gemini PhC6, 5 micrómetros, 250 x 20 mm). El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fracción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 mg, 39 %). CLEM (Método A): $T_R = 7,71$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 8,20 (1 H, s), 7,60 (1 H, s), 7,57 (1 H, dd, $J = 10,73, 1,96$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 8,43, 1,82$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 11,14$ Hz), 6,30 (1 H, t, $J = 8,71$ Hz), 3,65 (2 H, t, $J = 4,77$ Hz), 3,45 (2 H, t, $J = 4,68$ Hz).

10

15

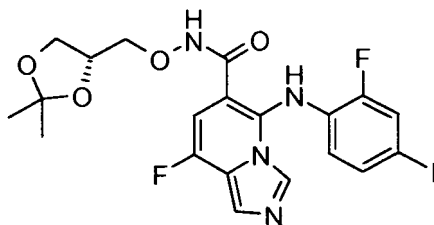
20

EJEMPLO 12: ((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



25

Etapa 1: ((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



30

Se disolvieron ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (235 mg, 0,57 mmol), O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina (92 mg, 0,62 mmol), EDCI (120 mg, 0,62 mmol), HOBt (84 mg, 0,62 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,62 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la fracción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , gradiente del 0-10 % de metanol en DCM) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (298 mg, 97 %). CLEM (Método B): $T_R = 3,34$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 545$.

35

40

Etapa 2: ((R)-2,3-Dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

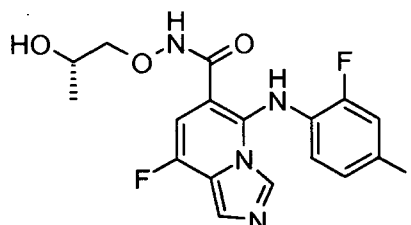
A una solución de ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (298 mg, 0,55 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió ácido clorhídrico en dioxano (2 ml, 4 N, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la fracción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 10-90 %/agua de ácido fórmico al 0,1 %, Phenominex gemini PhC6, 5 micrómetros, 250 x 20 mm). El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fracción acuosa se extrajo dos

45

50

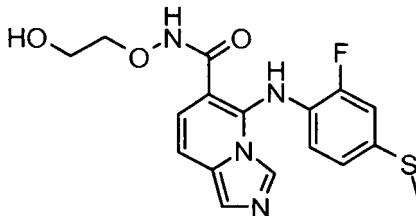
5 veces con acetato de etilo (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 30 %). CLEM (Método A): T_R = 7,11 min, [M+H]⁺ = 505. RMN ¹H (DMSO-d₆): 11,63 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 3,06 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,57 (1 H, dd, J = 10,74, 1,93 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,50 Hz), 6,82 (1 H, d, J = 11,09 Hz), 6,32 (1 H, t, J = 8,74 Hz), 3,72-3,65 (1 H, m), 3,59-3,50 (2 H, m), 3,29 (2 H, m).

EJEMPLO 13: ((S)-2-Hidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

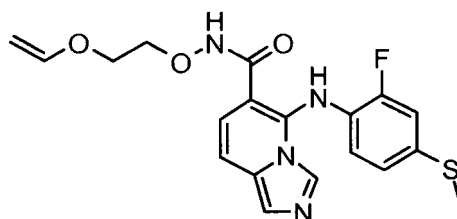


10 Una suspensión de ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), HATU (130 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) y clorhidrato de (S)-2-hidroxi-propoxi-amida (44 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y HCl 1 M, la capa orgánica se aisló y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 5 ml) y salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna Gemini 5 micrómetros C₁₈, 250 x 21,20 mm, gradiente de ácido fórmico al 0,1 % de acetonitrilo/agua, del 5 al 98 %, tiempo de incremento 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (13 mg, 8 %). CLEM (método A): T_R = 8,13 min, [M+H]⁺ = 489. RMN ¹H (DMSO-d₆): 11,51 (1H, ancho), 8,95 (1H, ancho), 8,25 (1H, s), 7,60 (1 H, s), 7,55 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,27 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,82 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 6,32 (1 H, t, J = 8,8 Hz), 4,66 (1 H, ancho), 3,64 (1 H, m), 3,43 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 0,94 (3 H, d, J = 6,3 Hz).

EJEMPLO 14: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



25 Etapla 1: (2-Viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico



30 A una mezcla de ácido 5-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (400 mg, 1,26 mmol), O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (260 mg, 2,52 mmol) y HOBt (221 mg, 1,64 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron clorhidrato de EDCI (312 mg, 1,64 mmol) y DIPEA (0,285 ml, 1,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Los productos se repartieron entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (263 mg, 52 %). CLEM (Método B): T_R 2,64 [M+H]⁺ 403.

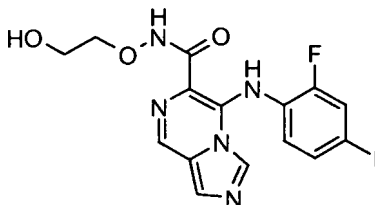
Etapla 2: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico.

40 A una solución de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (263 mg, 0,65 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío antes de repartirse entre NaHCO₃ acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con acetato de etilo y el sólido recogido por filtración se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 al 10 %, metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (123 mg, 50 %). CLEM (método A): T_R = 5,15 min, [M+H]⁺ = 377. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 11,54 (1H, s), 9,39 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,32 (1 H, d, J =

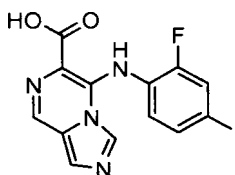
9,36 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 11,86, 2,13 Hz), 6,93-6,88 (2 H, m), 6,57 (1 H, t, J = 8,65 Hz), 4,62 (1 H, s), 3,66 (2 H, t, J = 4,85 Hz), 3,45 (2 H, t, J = 4,77 Hz), 2,40 (3 H, s).

EJEMPLO 15: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico

5



Etapa 1: Ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico



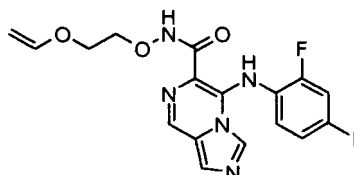
10

A una solución de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (140 mg, 0,34 mmol) en 1,2-dicloroetano anhídrido (2,5 ml) se le añadió hidróxido de trimetilestano (215 mg, 1,19 mmol, 3,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 hora y después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (3 x), agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La cristalización en diclorometano - éter - hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (132,1 mg, 97,7 %). RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,76 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 10,13, 1,84 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,72 (t, J = 8,49 Hz, 1H); CLEM (método D1): T_R = 0,77 min, [M+H]⁺ = 399.

15

20

Etapa 2: (2-Viniloxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico



25

Una mezcla de ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (110 mg, 0,28 mmol), 0-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (45,6 mg, 0,44 mmol, 1,6 equiv.), HATU (157,6 mg, 0,41 mmol, 1,5 equiv.), y DIPEA (96,0 µl, 0,55 mmol, 2,0 equiv.) en DMF anhidra (4,2 ml) se agitó durante 18 horas en una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico seguido de agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 15 %, metanol en diclorometano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, 18 %). CLEM (método D1): T_R = 1,00 min, [M+H]⁺ = 484.

30

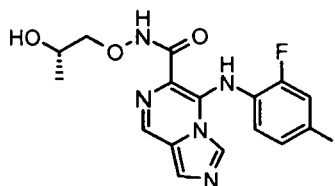
35

Etapa 3: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico

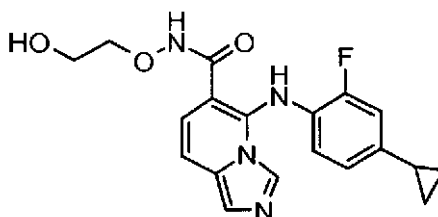
A una solución de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (24,0 mg, 0,05 mmol) en metanol (0,5 ml) y diclorometano (1,0 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (30 µl, 0,1 mmol, 2,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se vertió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 25 %, metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (11,6 mg, 51 %). RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 10,20, 1,82 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 8,53 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4,80 Hz, 2H); CLEM (método E1): T_R = 4,33 min, [M+H]⁺ = 458.

40

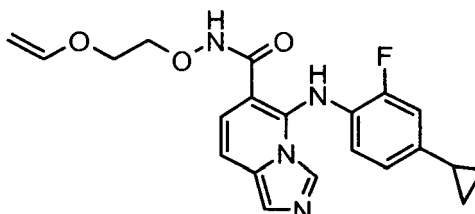
45

EJEMPLO 16: ((S)-2-Hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico

- 5 A una solución de ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (85 mg, 0,21 mmol) en DMF anhidra (1,0 ml) se le añadió clorhidrato de (S)-1-aminooxi-propan-2-ol (32,7 mg, 0,26 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (0,13 ml, 0,77 mmol, 3,6 equiv.), HOBt (36,0 mg, 0,26 mmol, 1,2 equiv.) y EDCI (51,2 mg, 0,26 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico,
- 10 salmuera al 50 % y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 40 %, metanol en acetato de etilo) para dar un aceite. La cristalización en diclorometano - éter - hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (10,7 mg, 10,6 %). RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,76 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 10,13, 1,84 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,72 (t, J = 8,49 Hz, 1H); CLEM (método E1): T_R =
- 15 5,14 min, [M+H]⁺ = 472.

EJEMPLO 17: (2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

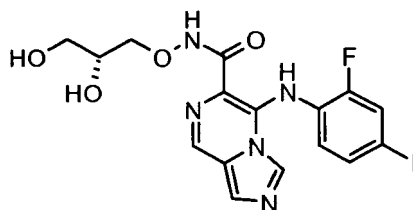
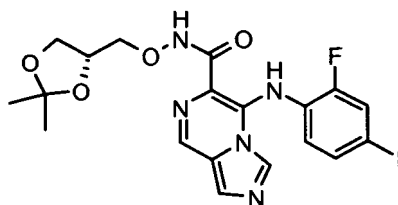
20

Etapa 1: (2-Viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

- 25 A una mezcla de ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (400 mg, 1,29 mmol), O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (265 mg, 2,57 mmol) y HOBt (225 mg, 1,67 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió clorhidrato de EDCI (320 mg, 1,67 mmol) y DIPEA (0,290 ml, 1,67 mmol) antes de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Los productos se repartieron entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al
- 30 vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0-35 % de acetato de etilo en ciclohexano) para dar el compuesto del título (270 mg, 53 %). CLEM (Método B): T_R 2,79 [M+H]⁺ 397.

Etapa 2: (2-Hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

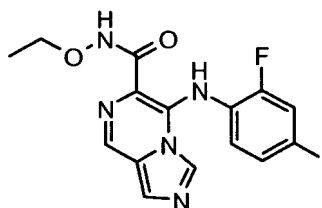
A una solución de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (270 mg, 0,681 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (2 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío, después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con TBME y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (103 mg, 41 %). CLEM (Método A): T_R 5,68 [M+H]⁺ 371. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) 7,81 (1H, s), 7,37-7,34 (1 H, m), 7,27 (1 H, d, J = 9,37 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 9,34 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 12,49, 1,92 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,27, 1,96 Hz), 6,56-6,46 (1H, m), 3,71-3,65 (2 H, m), 3,48-3,43 (2 H, m), 1,89-1,80 (1 H, m), 0,91-0,85 (2 H, m), 0,65-0,57 (2 H, m).

EJEMPLO 18: (R)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamidaEtapa 1: (R)-N-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

A una solución de ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (100,0 mg, 0,25 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml) se añadió, en orden, (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (40,7 mg, 0,28 mmol, 1,1 equiv.), HOBt (37,3 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.), EDCI (53,0 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.) y N- metilmorfolina (0,1 ml, 0,91 mmol, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 80 % al 100 %, acetato de etilo en hexano, seguido de gradiente del 0 al 20 % de metanol en acetato de etilo) para dar un sólido de color amarillo (72,6 mg, 54,8 %). CLEM (método D1): T_R = 0,97 min, [M+H]⁺ = 528.

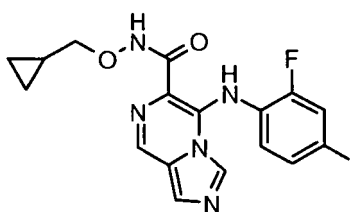
Etapa 2: (R)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

A una mezcla heterogénea de (R)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida (69,5 mg, 0,13 mmol) en metanol anhidro (1,6 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,13 ml, 0,5 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió sulfato sódico sólido (200 mg). La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y después se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 40 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (43,2 mg, 67,3 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 11,90 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (d, 8,4 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,55 (s ancho, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,39 (s ancho, 2H); CLEM (método E2): T_R = 8,40 min, [M+H]⁺ = 488.

EJEMPLO 19: N-Etoxi-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

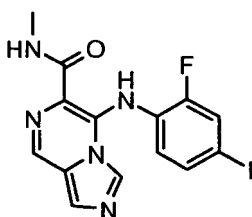
A una solución de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (165,0 mg, 0,40 mmol) y clorhidrato de O-etilhidroxilamina (78,1 mg, 0,80 mmol, 2,0 equiv.) en THF anhidro (9,4 ml) a 0 °C se le añadió hexametildisilazida de litio (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol, 3,0 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se añadieron más cantidades de clorhidrato de O-etilhidroxilamina (234,3 mg, 2,40 mmol, 3,0 equiv.) y hexametildisilazida litio (1 M en THF, 3,6 ml, 3,6 mmol, 9,0 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se aisló y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 45 % al 100 %, acetato de etilo en hexano, seguido de gradiente del 0 al 15 % de metanol en acetato de etilo) para dar un aceite. La cristalización en DCM - éter - hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (33,7 mg, 19,1 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 11,86 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, 8,4 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,90 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 6,8 Hz, 3H); CLEM (método D2): T_R = 1,24 min, [M+H]⁺ = 442.

15 EJEMPLO 20: N-(Ciclopropilmetoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida



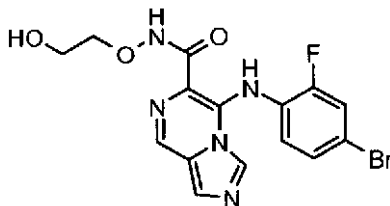
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a N-etoxi-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida, usando clorhidrato de O-(ciclopropilmetil)-hidroxilamina como material de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 11,82 (s, 1 H), 10,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 10,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, 8,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,12 a 1,01 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,28-0,23 (m, 2H); CLEM (método D2): T_R = 1,33 min, [M+H]⁺ = 468.

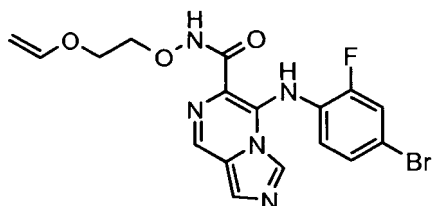
25 EJEMPLO 21: 5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metilimidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida



A una solución de éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (108 mg, 0,26 mmol) en metanol anhidro (0,5 ml) se le añadió metilamina 2 M en THF (1,3 ml, 2,6 mmol, 10 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a HPLC preparativa de fase inversa [Gemini-NX (100 x 30 mm, 10 micrómetros), FA al 0,1 % en agua/acetonitrilo, 5-85 %, tiempo de incremento 10 minutos, flujo a 60 ml/min] para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48,3 mg, 44,8 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 10,89 (s, 1H), 8,95 a 8,91 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,81 (d, 4,0 Hz, 3H); CLEM (método E2): T_R = 12,23 min, [M+H]⁺ = 412.

40 EJEMPLO 22: 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

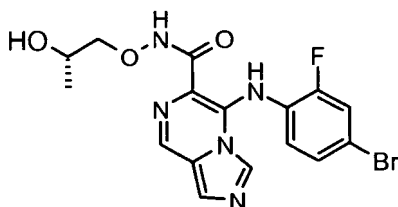
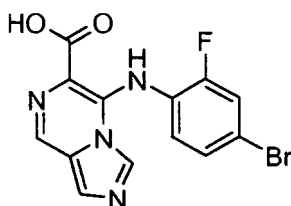


Etapa 1: 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(viniloxi)etoxi)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

- 5 A una solución agitada de éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (150 mg, 0,41 mmol) y 0-(2-viniloxi-etil)hidroxilamina (127 mg, 1,23 mmol, 3,0 equiv.) en THF anhidro (7,5 ml) a 0 °C se le añadió hexametildisilazida de litio (1 M en THF, 1,2 ml, 1,23 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se aisló y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 al 5 % de metanol en diclorometano) para dar un aceite. La cristalización en DCM - éter - hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color naranja pálido (160,2 mg, 89,4 %). CLEM (método C): T_R = 2,53 min, [M+H]⁺ = 437 / 439.

15 Etapa 2: 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

- Una solución de 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(viniloxi)etoxi)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida (150 mg, 0,34 mmol) en metanol (4,5 ml) y diclorometano (8,9 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,13 ml, 0,5 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 1 h. Se añadió carbonato sódico sólido (50 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y después se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 % al 15 %, metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (112,1 mg, 79,5 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 11,85 (s ancho, 1H), 10,32 (s ancho, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 10,4 Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,89 (t, 4,8 Hz, 2H), 3,59 (c, J = 5,4 Hz, 2H); CLEM (método D1): T_R = 0,786 min, [M+H]⁺ = 410 / 412.

EJEMPLO 23: (S)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida30 Etapa 1: Ácido 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico

- 35 EL compuesto deseado se preparó de una manera análoga a ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico, usando éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico como material de partida. CLEM (método D1): T_R = 0,713 min, [M+H]⁺ = 351/353.

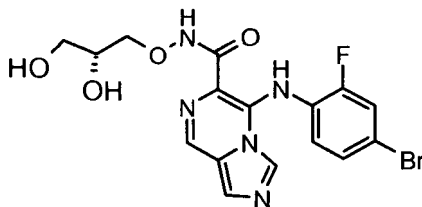
40 Etapa 2: (S)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

- 40 A una solución de ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico (100 mg, 0,28 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) se le añadió, en orden, clorhidrato de (S)-1-aminooxi-propan-2-ol (37,4 mg, 0,29 mmol, 1,03 equiv.), HOBt (40,4 mg, 0,30 mmol, 1,05 equiv.), EDCI (57,3 mg, 0,30 mmol, 1,05 equiv.) y 4-metilmorfolina (0,15 ml, 1,36 mmol, 4,8 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 7 h y después se diluyó con éter (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (Si-PPC, gradiente del 0 al 40 % metanol en acetato de etilo) para dar un aceite. La cristalización en DCM - éter -

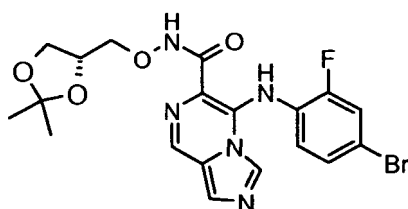
hexano proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (30,3 mg, 25,0 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 11,88 (s ancho, 1H), 10,29 (s ancho, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 10,6 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H); CLEM (método D2): T_R = 1,516 min, [M+H]⁺ = 424 / 426.

5

EJEMPLO 24: (R)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida



10 Etapla 1: (R)-5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida



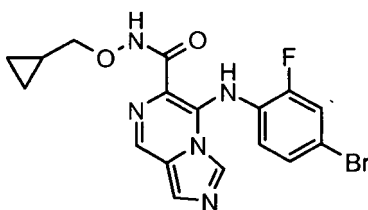
15 EL compuesto deseado se preparó de una manera análoga a 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(viniloxi)etoxi)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida, usando (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina como material de partida. CLEM (método D1): T_R = 0,954 min, [M+H]⁺ = 480 / 482.

Etapla 2: 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida

20 El compuesto deseado se preparó de una manera análoga a 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida, usando (R)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida como material de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 11,90 (s ancho, 1H), 10,38 (s ancho, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (s ancho, 1H), 3,93 (dd, J = 9,6 Hz, 3,2 Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H); CLEM (método D1): T_R = 0,724 min, [M+H]⁺ = 440 / 442.

25

EJEMPLO 25: 5-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropil-metoxi)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida



30

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a N-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-fluoro-4-bromofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxamida, usando éster metílico del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazin-6-carboxílico como material de partida. RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, 8,4 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,26-1,13 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,36 a 0,30 (m, 2H); CLEM (método D1): T_R = 0,985 min, [M+H]⁺ = 420 / 422.

35

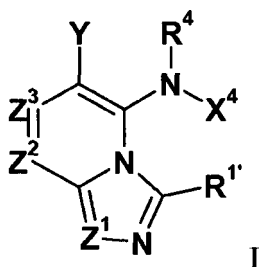
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en un método para el tratamiento del cáncer que se selecciona entre:

- 5 (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 10 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 15 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxílico;
 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 20 (R)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 N-etoxi-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-metilimidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 25 (S)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 (R)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida; y
 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropil-metoxi)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida; o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo;
 comprendiendo el método administrar el compuesto junto con gemcitabina o un taxoide.
- 30 2. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 3. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el cáncer es cáncer pancreático, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de ovario o melanoma maligno.
- 40 4. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto se administra simultáneamente con el taxoide o la gemcitabina.
5. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto se administra secuencialmente al taxoide o la gemcitabina.
- 45 6. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto se administra separadamente del taxoide o de la gemcitabina.
7. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el taxoide es paclitaxel.
- 50 8. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tratamiento es para administración oral.
9. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es para administración junto con gemcitabina para el tratamiento de cáncer pancreático.
- 55 10. El compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es para administración junto con paclitaxel para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico o de cáncer de ovario.
- 60 11. Un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de cáncer o un trastorno inflamatorio **caracterizado por** mutación o una sobreexpresión de MEK quinasa, en donde el compuesto se selecciona entre:
- 65 (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;

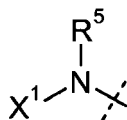
- 5 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,5-a]piridin-6-
 carboxílico;
 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 ((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-
 carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 10 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-metanosulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxílico;
 ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxílico;
 (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxílico;
 15 (R) -N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 N-etoxi-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 N-(ciclopropilmetoxi)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-metilimidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 (S)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 20 (R)-5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2,3-dihidroxi-propoxi)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida; y
 5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropil-metoxi)imidazo[1,5-a]pirazina-6-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 12. Un compuesto representado por la Fórmula 1, y sales del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno inflamatorio:

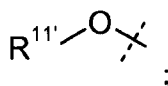


en la que:

- 30 Z¹ es CR¹ o N;
 R¹ es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A o NR^AR^a;
 R^{1'} es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A o NR^AR^a;
 donde cada R^A es independientemente H o alquilo C₁-C₃;
 Z² es CR² o N;
 Z³ es CR³ o N; con la condición de que solo uno de Z¹, Z² y Z³ puede ser N al mismo tiempo;
 35 R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y)(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -
 40 (CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)R¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo,
 heterociclilo, arilo y heteroarilo;
 R⁴ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;
 Y es W-C(O)- o W';
 45 W es



o



R⁵ es H o alquilo C₁-C₁₂;

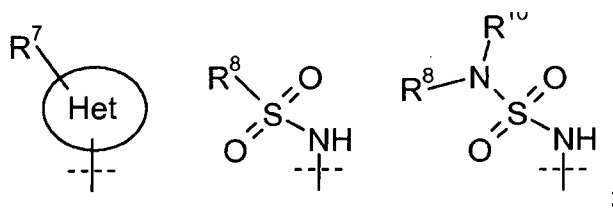
X¹ se selecciona entre R^{11'} y -OR^{11'}; cuando X¹ es R^{11'}, X¹ se toma opcionalmente junto con R⁵ y el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un anillo saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²¹)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷ y R²¹;

cada R^{11'} es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo,

o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3 a 8 miembros que tienen 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

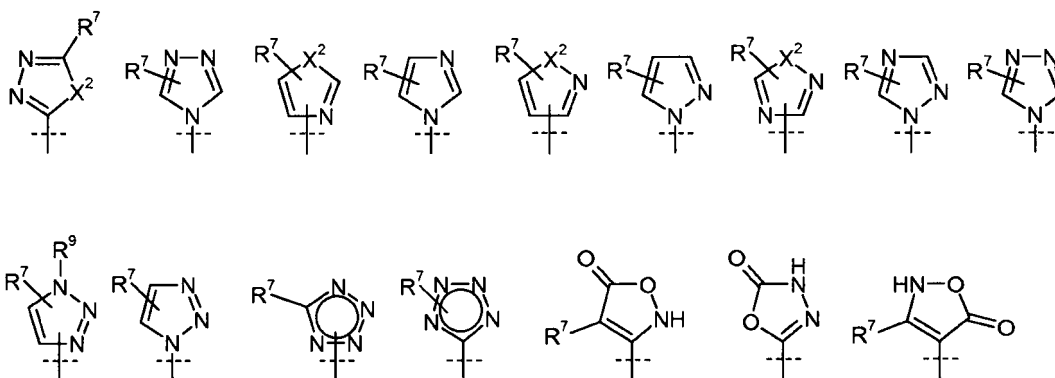
R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo y heteroarilo; W' es



en la que



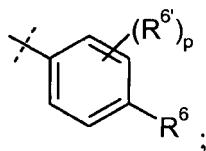
es



cada X² es independientemente O, S o NR⁹;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo y heteroarilo;
 R⁹ se selecciona entre H, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹², -
 (CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²C(=Y)OR¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹³C(=Y)NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y)OR¹¹, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_qOC(=Y)NR¹¹R¹², (CR¹⁴R¹⁵)_qOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_qOP(=Y)(OR¹¹)(OR¹²), -
 (CR¹⁴R¹⁵)_qOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂,
 alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo;
 R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;
 X⁴ es



R⁶ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, -OCF₃, -NO₂, -
 Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶ o -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶;

R^{6'} es H, halo, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -
 (CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

p es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

q es 2 o 3;

en donde cada uno de dichos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹, R²,
 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^{11'}, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R^A está independientemente sustituido
 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo,
 -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷,
 -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)OR¹⁷, -
 (CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y)NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)OR¹⁶, -
 (CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y)NR¹⁶R¹⁷, (CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), (CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y)(OR¹⁶)(OR¹⁷), -
 (CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -
 (CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y)OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_n
 SC(=Y)NR¹⁶R¹⁷ y R²¹;

cada R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo,
 heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde dichos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo o
 heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, -OCF₃, CF₃, -
 NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -
 SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -
 N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo
 C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -
 OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -
 N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -
 NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

o R¹⁶ y R¹⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado, insaturado o
 aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en donde dicho anillo
 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-
 C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-
 C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-
 C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -
 SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo
 C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-
 C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo
 C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-carbociclilo, -(CH₂)_n-
 heterociclilo y -(CH₂)_n-heteroarilo;

R²¹ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde cada
 miembro de R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, CN, -OCF₃,
 CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-
 C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -
 N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo
 C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -
 OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -
 N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -
 NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆) y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

cada Y' es independientemente O, NR²² o S; y

R²² es H o alquilo C₁-C₁₂.