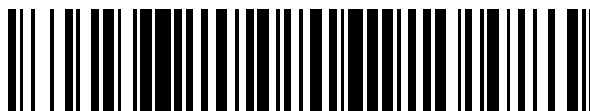


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 178**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2011 PCT/CN2011/081643**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12059041**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2011 E 11837567 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2635587**

54 Título: **6-Arilamino piridona carboxamida como inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

06.12.2010 US 344998 P
02.11.2010 CN 201010528712

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2017

73 Titular/es:

CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD. (50.0%)
Building 16 Tsinghua Science Park Yuquan
Wisdom Vale Minzhuang Road 3 Haidian District
Beijing 100195, CN y
CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP
CO., LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

XIAO, DENGMIN;
ZHU, LI;
HU, YUANDONG;
WANG, SHIXIN;
YU, RONG;
HU, WEI;
LIANG, ZHI;
LIU, XIJIE y
HU, QUAN

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 625 178 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

6-Arilamino piridona carboxamida como inhibidores de MEK

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una serie de 6-arilamino piridona carboxamidas sustituidas que son inhibidores de MEK y que son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el

10 compuesto de la invención.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que efectúan la

15 transferencia de un grupo fosfato desde un nucleósido trifosfato hasta un resto de Ser, Thr o Tyr en un aceptor de proteínas. Una amplia gama de funciones celulares, incluyendo replicación de ADN, progresión del ciclo celular, metabolismo energético y crecimiento y diferenciación celular, se regulan mediante eventos reversibles de fosforilación de proteínas mediados por las proteínas quinasas. Además, la actividad de la proteína quinasa está implicada en una serie de enfermedades, incluyendo cánceres. De los más de 100 oncogenes dominantes

20 conocidos hasta la fecha, muchos codifican proteína quinasas receptoras y citoplasmáticas que se sabe que están mutadas y/o sobreexpresadas en cánceres humanos (Blume-Jensen y Hunter, Nature, 411:355-365 (2001)). Por consiguiente, las dianas de proteína quinasa han atraído esfuerzos sustanciales de descubrimientos de fármacos en los últimos años, con varios inhibidores de proteína quinasa que han obtenido la aprobación reguladora (revisado en Fischer, Curr.'s Med. Chem., 11:1563 (2004); Dancey y Sausville, Nature Rev. Drug Disc., 2:296 (2003)).

25 La ruta Ras/Raf/MEK/ERK es una ruta de transducción de señal central que transmite señales desde múltiples receptores de superficie celular hasta factores de transcripción en el núcleo que regulan la expresión génica. Esta ruta se denomina frecuentemente ruta de la MAP quinasa, ya que MAPK significa proteína quinasa activada por mitógeno (del inglés, *mitogen-activated protein kinase*, MPAK) que indica que esta ruta se puede estimular mediante

30 mitógenos, citocinas y factores de crecimiento (Steelman et al., Leukemia 2004, 18, 189-218). En función del estímulo y del tipo celular, esta ruta puede transmitir señales que dan como resultado la prevención o la inducción de apoptosis o la progresión del ciclo celular. Se ha demostrado que la ruta Ras/Raf/MEK/ERK desempeña papeles importantes en la proliferación celular y en la prevención de apoptosis. La activación aberrante de esta ruta se observa frecuentemente en células transformadas de forma maligna. La amplificación de los protooncogenes de ras

35 y mutaciones activadoras que llevan a la expresión de proteínas ras activas de manera constitutiva se observa en aproximadamente el 30 % de todos los cánceres humanos (Stirewalt et al., Blood 2001, 97, 3589-95). Las formas oncogénicas mutadas de Ras se encuentran en el 50 % de los cánceres de colon y en más del 90 % de cánceres de páncreas así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837). Los efectos de Ras en la proliferación y en la tumorigénesis se han documentado en líneas celulares inmortales (McCubrey et al.,

40 Int J Oncol 1995, 7, 295-310). Las mutaciones de bRaf se han identificado en más del 60 % de los melanomas malignos (Davies, H et al., Nature 2002, 417, 949954). Dado el alto nivel de mutaciones que se han detectado en Ras, esta ruta siempre se ha considerado una diana clave para la intervención terapéutica (Chang et al., Leukemia 2003, 17, 1263-93).

45 Dado que la cascada de MAP quinasa constitutiva o sobreactivada desempeña un papel fundamental en la proliferación y diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en las enfermedades hiperproliferativas. MEK es un componente principal en esta ruta, ya que está aguas abajo de Ras y Raf. Además, es una diana terapéutica atractiva porque los únicos sustratos conocidos de fosforilación de MEK son la MAP quinasa, ERK1 y ERK2. Se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene posibles beneficios terapéuticos en varios

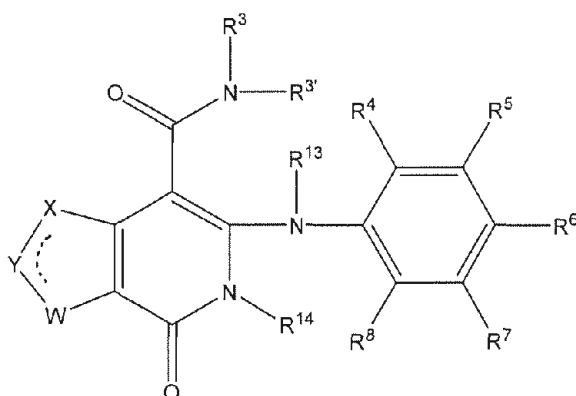
50 estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumor humano en xenoinjertos de ratón (Seebolt-Leopold et. al., Nature-Medicine, 1999 5(7), 810-816; Trachet et al. AACR 6-10 de Abril, 2002, Póster & n.º; 5426) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et. al., J. Clin. Invest., 2001, 108 (6) 851-859).

55 También se describen compuestos adecuados como inhibidores de MEK en los documentos WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213, WO 03/077914, WO 05/023251, WO 05/121142, WO 07/014011, WO 07/044084, WO 07/071951, WO07/121481, WO 07/123939, WO 08/ 021389, WO08/078086, WO08/120004, WO08/124085, WO 09/018233, WO 09/018238, WO 09/013462, WO 09/021887, WO 09/080523, WO 09/082687, WO09/085983, WO 09/093008, WO 09/093009, WO 09/093013, WO 09/129938, WO

60 09/153554, US 09/0124595, US09/0246198, US 09/0275606, WO 10/003022, WO 10/003025, WO 10/051933 y WO 10/051935.

RESUMEN DE LA INVENCION

65 En un primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que

- 5 X $\overline{\text{---}}$ Y $\overline{\text{---}}$ W representa X-Y=W o W-Y=X;
 X y W representan independientemente N, O, S o CR²;
 Y es N o CR¹; y

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo-C₁-C₆; en el que H y el alquilo-C₁-C₆ están
 10 independientemente y opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre
 el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquil-C₁-C₆-amino, dialquil-C₁-C₆-amino, azinilo, azetidino,
 oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-
 tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo,
 pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo,
 15 imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptilo, 3H-indolilo, quinolizinilo, alcoxi-C₁-C₄ y alquil-
 C₁-C₄-tiol;

R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo-C₁-C₁₀;

R¹³ se selecciona entre los grupos que consisten en H y alquilo-C₁-C₆;

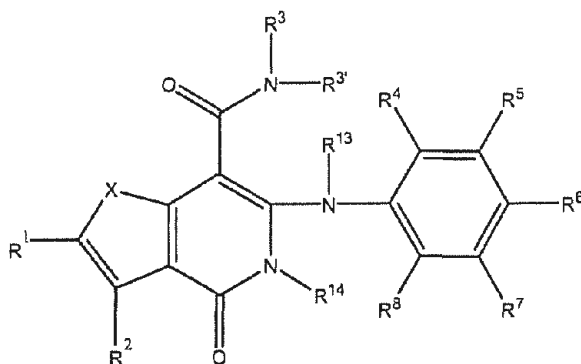
R¹⁴ se selecciona entre los grupos que consisten en H y alquilo-C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención en el que uno de X y W es O o S, y
 el otro es CR², e Y es CR¹; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona algunos compuestos preferibles que tienen la siguiente Fórmula,



Fórmula II

en la que

- 30 X es O o S; y R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona algunos compuestos preferibles de Fórmula I, en la que Y es CR¹
 y R¹ es H o alquilo C₁-C₆opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el
 35 grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquil-C₁-C₆-amino, dialquil-C₁-C₆-amino, azinilo, azetidino,
 oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-
 tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo,
 ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-

azabicyclo[3,1,0]hexilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptilo, 3H-indolilo, quinolizinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona algunos compuestos preferibles de Fórmula I, en la que uno de X y W es CR² y R² se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo-C₁-C₁₀ donde el alquilo-C₁-C₁₀ está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo o alquilo-C₁-C₄ o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona algunos compuestos preferibles de Fórmula I, en la que R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno e hidroxilo; y cicloalquilo-C₃-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo-C₁-C₄ o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo. Preferiblemente, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₆ y alcoxi-C₁-C₆, donde el alquilo y alcoxi están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno e hidroxilo.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que R³ es H.

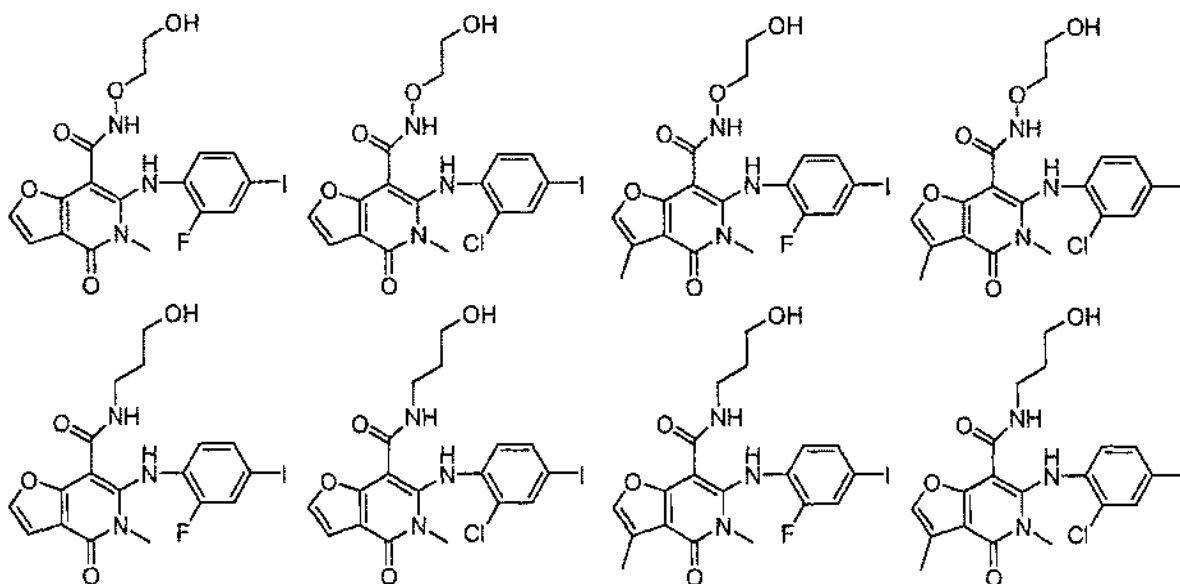
En otro aspecto, la presente invención proporciona algunos compuestos preferibles de Fórmula I, en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

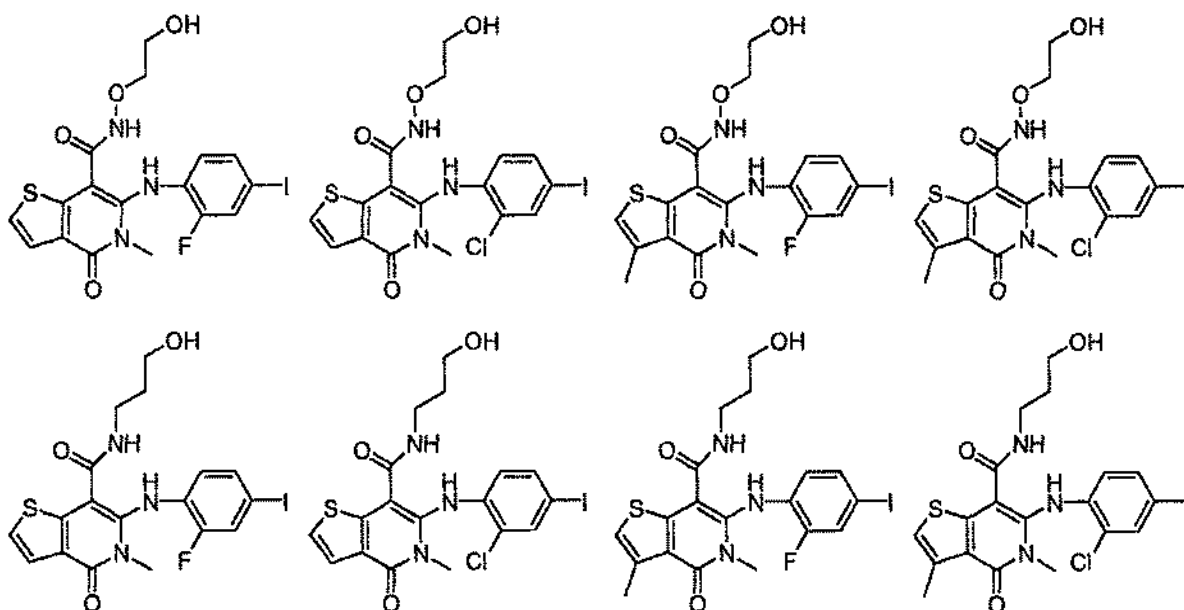
En otro aspecto, la presente invención proporciona algunos compuestos preferibles de Fórmula I, en la que uno de R⁴ y R⁵ es flúor o cloro, y R⁶ es yodo o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, donde R¹³ se selecciona entre los grupos que consisten en H y alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos representados por la siguiente fórmula





5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómeros de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de MEK y, en consecuencia, son útiles para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas.

10 En otros aspectos, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal composición puede contener al menos uno de adyuvantes, excipientes y conservantes, agentes para retrasar la absorción, cargas, aglutinantes, adsorbentes, tampones, agentes disgregantes, agentes solubilizantes, otros vehículos y otros ingredientes inertes. Los métodos de
15 formulación de la composición son bien conocidos en la técnica.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo o una composición farmacéutica de la invención para su uso en un método para el tratamiento o profilaxis de un trastorno o una enfermedad mediada por enzima MEK seleccionada del grupo
20 que consiste en enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunes, ictus, isquemia, trastorno cardíaco, trastornos neurológicos, trastornos fibrogénicos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, trastornos hiperproliferativos que no son de cáncer, tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas, tumor maligno, reestenosis vascular, psoriasis, aterosclerosis, artritis reumatoide, artrosis, insuficiencia cardíaca, dolor crónico, dolor neuropático, queratoconjuntivitis seca, glaucoma de ángulo
25 cerrado y glaucoma de ángulo abierto.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es en una forma adecuada para la administración oral. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica es en forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvos, formulación de liberación sostenida, solución y suspensión, para inyección parenteral como una solución,
30 suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica es en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de
35 compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 6 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 g/día. En
40 realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En
45 realizaciones diferentes o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más adecuados. En realizaciones diferentes o adicionales, pueden

requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una sola dosis, una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para la administración a un mamífero. En realizaciones diferentes o adicionales, el mamífero es un ser humano. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo farmacéutico, excipiente y/o adyuvante. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de respuesta biológica e inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico es taxol, bortezomib o ambos. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones diferentes o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópica o rectal. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es en una forma adecuada para la administración oral. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica es en forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvos, formulaciones de liberación sostenida, solución y 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. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica es en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un vehículo farmacéutico, excipiente y/o adyuvante. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones diferentes o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una sola dosis, una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece el trastorno mediado por MEK es un mamífero. En realizaciones diferentes o adicionales, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones diferentes o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra junto con al menos un agente terapéutico. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de respuesta biológica e inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico se selecciona de taxol, bortezomib o ambos.

En realizaciones diferentes o adicionales, el trastorno mediado por MEK es una enfermedad inflamatoria. En realizaciones diferentes o adicionales, el trastorno mediado por MEK es una enfermedad hiperproliferativa. En

- realizaciones diferentes o adicionales, el trastorno mediado por MEK se selecciona del grupo que consiste en tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas y tumor maligno. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones diferentes o adicionales, el trastorno
- 5 fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloide, nefritis intersticial o fibrosis pulmonar. En realizaciones diferentes o adicionales, se administra una cantidad efectiva de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.
- En realizaciones diferentes o adicionales, la composición se administra con al menos un agente terapéutico. En
- 10 realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico es taxol, bortezomib o ambos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones diferentes o adicionales, los agentes antineoplásicos se seleccionan entre el grupo of que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino,
- 15 modificadores de respuesta biológica e inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos. En algunas realizaciones, las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 1 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 2 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 3 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 4 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 5 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 10 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 20 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 25 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 30 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 40 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 50 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 60 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 70 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 75 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 80 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el 90 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, el
- 30 100 % de las células cancerosas se degradan. En realizaciones diferentes o adicionales, esencialmente todas las células cancerosas se degradan. En algunas realizaciones, las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 1 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 2 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 3 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 4 % de las células cancerosas se destruyen.
- 35 En realizaciones diferentes o adicionales, el 5 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 10 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 20 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 25 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 30 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 40 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 50 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 60 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 70 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 80 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 90 % de las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el 100 % de
- 45 las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, esencialmente todas las células cancerosas se destruyen. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 1 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 2 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 3 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 4 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 5 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 10 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 20 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el
- 55 crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 25 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 30 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 40 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 50 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 60 %.
- 60 En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 70 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 75 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 80 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 90 %. En realizaciones diferentes o adicionales, el crecimiento de las células cancerosas se inhibe aproximadamente al 100 %. En realizaciones diferentes o adicionales, se usa una composición que
- 65

comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I.

En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer, psoriasis, reestenosis, enfermedad autoinmune o aterosclerosis. En realizaciones diferentes o adicionales, la enfermedad proliferativa es una enfermedad hiperproliferativa. En realizaciones diferentes o adicionales, la enfermedad proliferativa se selecciona del grupo que consiste en tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas y tumor maligno. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones diferentes o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloide, nefritis intersticial o fibrosis pulmonar. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro o carcinoma adrenocortical. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de mama. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de ovario. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de páncreas. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de próstata. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer renal. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer colorrectal. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es leucemia mieloide. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es glioblastoma. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es linfoma folicular. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es leucemia pre-B aguda. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es leucemia linfocítica B crónica. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de línea microcítica. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones diferentes o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra junto con al menos un agente terapéutico. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de respuesta biológica e inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico se selecciona de taxol, bortezomib o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópica o rectal. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones diferentes o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una sola dosis, una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece la enfermedad proliferativa es un mamífero. En realizaciones diferentes o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones diferentes o adicionales, se administra una cantidad efectiva de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

En realizaciones diferentes o adicionales, la enfermedad inflamatoria se selecciona de enfermedades inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, artrosis, artritis reumatoide juvenil, artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica, artritis bacteriana, aterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, esofagitis por reflujo, enfermedad de Crohn, gastritis, asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, psoriasis, eccema o esclerodermia. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra junto con al menos un agente terapéutico. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral,

- intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópica o rectal. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones diferentes o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una sola dosis, una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece la enfermedad inflamatoria es un mamífero. En realizaciones diferentes o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones diferentes o adicionales, se administra una cantidad efectiva de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.
- 25 En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones diferentes o adicionales, el trastorno fibrogenético es esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloide, nefritis intersticial o fibrosis pulmonar. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer colorrectal o leucemia. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de cerebro o carcinoma adrenocortical. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de mama. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de ovario. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de páncreas. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de próstata. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer renal. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer colorrectal. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es leucemia mielóide. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es glioblastoma. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es linfoma folicular. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es leucemia pre-B aguda. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es leucemia linfocítica B crónica. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es mesotelioma. En realizaciones diferentes o adicionales, el cáncer es cáncer de línea microcítica. En algunas realizaciones, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra junto con una terapia adicional. En realizaciones diferentes o adicionales, la terapia adicional es radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. En realizaciones diferentes o adicionales, la composición que comprende un compuesto de fórmula I se administra junto con al menos un agente terapéutico. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de topoisomerasa, procarbazinas, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino, modificadores de respuesta biológica e inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos. En realizaciones diferentes o adicionales, el agente terapéutico se selecciona de taxol, bortezomib o ambos. En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral, intraduodenal, parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópica o rectal. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, la cantidad de compuesto de fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En realizaciones diferentes o adicionales, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados. En realizaciones diferentes o adicionales, pueden requerirse niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra en una sola dosis, una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se

administra en múltiples dosis, más de una vez al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra dos veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra tres veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra cuatro veces al día. En realizaciones diferentes o adicionales, el compuesto de fórmula I se administra más de cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el individuo que padece cáncer es un mamífero. En realizaciones diferentes o adicionales, el individuo es un ser humano. En realizaciones diferentes o adicionales, se administra una cantidad efectiva de una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

10 Las nuevas características de la invención se exponen de un modo particular en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención.

15 Aunque se han mostrado y descrito realizaciones preferidas de la presente invención, tales realizaciones se proporcionan únicamente a modo de referencia. Debe entenderse que en la práctica de la invención pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones de la invención descrita en el presente documento. Aquellos con una habilidad común en la técnica apreciarán que son posibles numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin alejarse de la invención. Se pretende que las reivindicaciones posteriores definan el alcance de aspectos de la invención y que estén cubiertos por las mismas métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

20 Los encabezados de sección usados en el presente documento tienen únicamente propósitos organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

Cierta terminología química

30 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la materia objeto reivindicada. En caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos en el presente documento, prevalecen aquellos de la presente sección. Donde se hace referencia a una URL u otro de tales identificadores o direcciones, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y que la información particular en Internet puede ir y venir, pero puede encontrarse información equivalente buscando en Internet u otra fuente de referencia adecuada. La referencia a los mismos evidencia la disponibilidad y difusión pública de tal información.

40 Debe apreciarse que la anterior descripción general y la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas únicamente y no son restrictivas de ninguna materia objeto reivindicada. En la presente solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe indicarse que, como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. También debe indicarse que el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Adicionalmente, el uso del término "incluyendo" así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido" no es limitante. De forma análoga, el uso del término "comprendiendo" así como otras formas, tales como "comprenden", "comprende" y "comprendido" no es limitante.

45 La definición de términos químicos convencionales puede encontrarse en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a ED." Vol. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, IR y espectroscopia UV/Vis y farmacología dentro de la habilidad de la técnica. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada junto con, y los procedimientos de laboratorio y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritos en el presente documento son aquellos conocidos en la técnica. Pueden usarse técnicas convencionales para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y liberación, y tratamiento de pacientes. Las reacciones y técnicas de purificación pueden realizarse, por ejemplo, usando kits con las especificaciones del fabricante o como se consiguen comúnmente en la técnica o se describen en el presente documento. Las técnicas y procedimientos anteriores pueden realizarse generalmente por métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. A lo largo de la memoria descriptiva, pueden seleccionarse grupos u sustituyentes de los mismos por un experto en el campo para proporcionar compuestos y restos estables.

60 Donde se especifican grupos sustituyentes mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estos abarcan por igual los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda. Como un ejemplo no limitante, CH₂O es equivalente a OCH₂.

65 A menos que se indique lo contrario, el uso de términos químicos generales, tales como, aunque sin limitarse a

"alquilo," "amina," "arilo", son equivalentes a sus formas opcionalmente sustituidas. Por ejemplo, "alquilo", como se usa en el presente documento, incluye alquilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos presentados en el presente documento pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S, o combinaciones de las mismas. De forma análoga, los compuestos presentados en el presente documento pueden poseer uno o más dobles enlaces u cada uno puede existir en la configuración E (trans) o Z (cis), o combinaciones de las mismas. Debe entenderse que a presentación de un estereoisómero, regioisómero, diastereómero, enantiómero o epímero particular incluye todos los estereoisómeros, regioisómeros, diastereómeros, enantiómeros o epímeros posibles y mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas estereoisoméricas configuracionales, regioisoméricas, diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas separadas, así como las mezclas correspondientes de las mismas. Las técnicas para invertir o dejar sin cambios un estereocentro particular, y aquellas para resolver mezclas de estereoisómeros son bien conocidas en la técnica y entran bien dentro de la habilidad en la técnica para seleccionar un método adecuado para una situación particular. Véase, por ejemplo, Fumiss et al. (ed.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; y Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

La expresiones "resto", "resto químico", "grupo" y "grupo químico", como se usan en el presente documento se refieren a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos son habitualmente entidades químicas reconocidas incrustadas en o adjuntadas a una molécula.

La expresión "enlace" o "enlace simple" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos mediante el enlace se considera que son parte de una subestructura más grande.

La expresión "grupo catalítico" se refiere a un grupo funcional químico que ayuda en la catálisis actuando para disminuir la barrera de activación para la reacción.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito a continuación puede suceder o no, y que la descripción incluye casos donde dicho suceso o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa "alquilo" o "alquilo sustituido" como se define más adelante. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, CH_2CH_3), totalmente sustituido (por ejemplo, CF_2CF_3), monosustituido (por ejemplo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a cualquier nivel entre totalmente sustituido y monosustituido (por ejemplo, CH_2CHF_2 , CF_2CH_3 , CFHCHF_2 , etc). Se entenderá por los expertos en la materia con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes que tales grupos no están destinados a introducir cualquier sustitución y patrones de sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se definen como que incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente hasta el infinito) que son estéricamente poco prácticos y/o sintéticamente no factibles. Por lo tanto, cualquiera de los sustituyentes descritos deben entenderse generalmente como que tienen un peso molecular máximo de aproximadamente 1.000 daltons, y más típicamente, hasta aproximadamente 500 daltons (excepto en aquellos casos donde se pretenden claramente sustituyentes macromoleculares, por ejemplo, polipéptidos, polisacáridos, polietilenglicoles, ADN, ARN y similares).

Como se usa en la presente memoria, $\text{C}_1\text{-C}_n$, incluye $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$... $\text{C}_1\text{-C}_n$. A modo únicamente de ejemplo, un grupo designado como " $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el resto, es decir grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono, así como los intervalos $\text{C}_1\text{-C}_2$ y $\text{C}_1\text{-C}_3$. Por lo tanto, a modo únicamente de ejemplo, "alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Siempre que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono o 10 átomos de carbono.

El término "hidrocarburo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un compuesto o grupo químico que contiene únicamente átomos de carbono e hidrógeno.

Los términos "heteroátomo" o "hetero", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a un átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan independientemente entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño pero sin limitarse a estos átomos. En realizaciones en las que dos o más heteroátomos están presentes, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes de los otros.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un monoradical de hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono. Los

- ejemplos incluyen, pero sin limitación metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2 -dimetil-1-butilo, 3,3 -dimetil-1-butilo, 2 -etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "alquilo-C₁-C₆" o "alquilo-C₁₋₆", significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa ningún intervalo numérico.
- 5
- 10 El término "alquileno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical definido anteriormente, alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación metileno (-CH₂), etileno (-CH₂CH₂), propileno (-CH₂CH₂CH₂), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂) y similares.
- El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un monorradical de hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. El grupo puede tener tanto la conformación cis como trans en torno al (a los) doble(s) enlace(s), y debe entenderse que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación etenilo (CH-CH₂), 1-propenilo (CH₂CH=CH₂), isopropenilo [C(CH₃)=CH₂],
- 15
- 20 butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "alquenilo-C₂-C₆" o "alquenilo-C₂₋₆", significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquenilo" donde no se designa ningún intervalo numérico.
- 25 El término "alquenileno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquenilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenileno (CH-CH), los isómeros de propenileno (por ejemplo, CH₂CH=CH y C(CH₃)=CH) y similares.
- El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y similares. Siempre que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "alquinilo C₂-C₆" o "alquenilo C₂₋₆", significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquinilo" donde no se designa ningún intervalo numérico.
- 30
- 35
- El término "alquinileno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquinilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación etinileno (-CC-), propargileno (-CH₂CC-) y similares.
- 40
- El término "alifático", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo no aromático opcionalmente sustituido, cadena lineal o de cadena ramificada, no cíclico, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Por lo tanto, el término incluye colectivamente grupos alquilo, alquenilo y alquinilo.
- 45
- Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a estructuras de alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituido, respectivamente, como se ha descrito anteriormente, en las que uno o más de los átomos de carbono de la cadena esquelética (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados, según sea adecuado) están cada uno independientemente reemplazados por un heteroátomo (es decir un átomo distinto de carbono, tal como, aunque sin limitación, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo, estaño o combinaciones de los mismos).
- 50
- Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalquinilo", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos, respectivamente, como se ha definido anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones dos o más átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno que son iguales entre sí (por ejemplo, difluorometilo); en otras realizaciones dos o más átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de halógeno que no son todos iguales entre sí (por ejemplo, 1-cloro-1-fluoro-1-yodoetilo). Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo son fluorometilo y bromoetilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquenilo es bromoetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquinilo es cloroetinilo.
- 55
- 60
- El término "perhalo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a grupos en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por fluoros, cloros, bromos, yodos o combinaciones de los
- 65

mismos. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, el término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que todos los átomos de H se han reemplazado por fluoros, cloros, bromos o yodos, o combinaciones de los mismos. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquilo es bromo, cloro, fluorometilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquenilo es tricloroetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquinilo es tribromopropinilo.

La expresión "cadena de carbono", como se usa en el presente documento, sola o en combinación, se refiere a cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo, que es lineal, cíclico o cualquier combinación de los mismos. Si la cadena es parte de un grupo enlazador y el grupo enlazador comprende uno o más anillos como parte de la estructura principal de núcleo, para los propósitos de calcular la longitud de la cadena, la "cadena" incluye únicamente aquellos átomos de carbono que componen la parte superior o inferior de un anillo dado y no ambas, y donde la parte superior e inferior del anillo o anillos no son equivalentes en longitud, se usará la distancia más corta en la determinación de la longitud de la cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la estructura principal, esos átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena.

Las expresiones "ciclo", "cíclico", "anillo" y "anillo miembro", como se usan en el presente documento, solas o en combinación, se refieren a cualquier estructura cerrada covalentemente, incluyendo sistemas de anillo alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos condensados o no condensados como se describe en el presente documento. Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema de anillo condensado. El término "miembro" está destinado a indicar el número del átomos esqueléticos que constituyen el anillo. Por lo tanto, a modo únicamente de ejemplo, ciclohexano, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros y ciclopentano, pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

El término "condensado", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a estructuras cíclicas en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

El término "aromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto de anillo planar, cíclico o policíclico que tienen un sistema de electrones π deslocalizado que contiene $4n+2$ n electrones, donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los compuestos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos y pueden ser monocíclico o policíclicos de anillo condensado. El término aromático abarca tanto anillo que contienen únicamente carbono (por ejemplo, fenilo) como aquellos anillos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, piridina).

El término "arilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido de seis a aproximadamente veinte átomos de carbono en el anillo, e incluye anillos arilo condensados y no condensados. Un radical de anillo arilo condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados donde el anillo de unión es un anillo arilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Además, el término arilo incluye anillos condensados y no condensados que contienen de seis a aproximadamente doce átomos de carbono en el anillo, así como aquellos que contienen de seis a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo. Un ejemplo no limitante de un grupo arilo de anillo individual incluye fenilo; un grupo arilo de anillo condensado incluye naftilo, fenantrenilo, antraceno, azuleno; y un grupo bi-arilo no condensado incluye bifenilo.

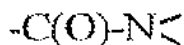
El término "arileno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical derivado del monorradiarilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a monorradiarilos aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen de aproximadamente cinco a aproximadamente veinte átomos esqueléticos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero sin limitación, estos átomos y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En realizaciones en las que dos o más heteroátomos están presentes en el anillo, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes de los otros. El término heteroarilo incluye radicales heteroarilo condensados y no condensados, opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo. El término heteroarilo también incluye heteroarilos condensados y no condensados que tienen de cinco a aproximadamente doce átomos esqueléticos en el anillo, así como aquellos que tienen de cinco a aproximadamente diez átomos esqueléticos en el anillo. El enlace a un grupo heteroarilo puede ser mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, un grupo imidazol puede estar unido a la molécula precursora mediante cualquiera de sus átomos de carbono (imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo), o sus átomos de nitrógeno (imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo). De forma análoga, un grupo heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido mediante cualquiera o todos sus átomos de carbono y/o cualquiera o todos sus heteroátomos. Un radical heteroarilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados donde el anillo de unión es un anillo heteroaromático y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo no limitante de un grupo

- heteroarilo de anillo individual incluye piridilo; los grupos heteroarilo de anillo condensado incluyen benzoimidazolilo, quinolinilo, acridinilo; y un grupo bi-heteroarilo no condensado incluye biperidinilo. Los ejemplos adicionales de heteroarilos incluyen, sin limitación, furanilo, tienilo, oxazolilo, acridinilo, fenazinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, imidazolilo, indolilo, 5 isoxazolilo, isoquinolinilo, indolizínilo, isotiazolilo, isoindoliloxadiazolilo, indazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, purinilo, ftalazinilo, pteridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo, tiadiazolilo y similares, y sus óxidos, tales como por ejemplo *N*-óxido de piridilo y similares.
- 10 El término "heteroarileno", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical heteroarilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación piridinileno y pirimidinileno.
- El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere colectivamente a 15 grupos heteroalíclicilo y heteroarilo. En el presente documento, siempre que se indica el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo C₁-C₆), al menos un átomo distinto de carbono (el heteroátomo) debe estar presente en el anillo. Designaciones, tales como "heterociclo C₁-C₆" se refieren únicamente al número de átomos de carbono en el anillo y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Designaciones, tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refieren al número total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un 20 anillo de cuatro, cinco o seis miembros, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y de dos a cuatro de los átomos restantes son tanto átomos de carbono como heteroátomos). Para heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, aquellos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes unos de otros. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen únicamente tres átomos en el anillo, mientras que los grupos heterocíclicos 25 aromáticos deben tener al menos cinco átomos en el anillo. El enlace (es decir unión a una molécula precursora o sustitución adicional) a un heterociclo puede ser mediante un heteroátomo o un átomo de carbono.
- Un ejemplo no limitante de "heterociclilo" incluye azinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolinilo, 2H- 30 piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexilo, 3-azabicyclo [4, 1,0]heptilo, 3H-indolilo y quinolicinilo, y similares. Los términos también incluyen todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo, pero sin limitación, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.
- 35 El término "carbociclilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos alicíclicilo y arilo; es decir estructuras de anillo completamente de carbono, cerradas covalentemente, que pueden ser saturadas (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturadas (cicloalqueno), totalmente insaturadas o aromáticas. Los anillos carbocíclicos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término distingue anillos 40 carbocíclicos de heterocíclicos en los que la estructura principal de anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono.
- El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo de monorradical hidrocarburo opcionalmente sustituido, saturado, que contiene de tres a aproximadamente quince 45 átomos de carbono en el anillo o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono en el anillo, aunque pueden incluir átomos distintos de carbono adicionales en el anillo como sustituyentes (por ejemplo, metilciclopropilo).
- Los términos "halógeno", "halo" o "haluro", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. 50
- El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, O-alquilo, incluyendo los grupos O-alifático y O-carbociclilo, en los que los grupos alquilo, alifático y carbociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos y en los que los términos alquilo, alifático y carbociclilo son como se definen en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, 55 isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tercbutoxi y similares.
- El término "alquiltiol", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a radical alquil sulfuro, -S-alquilo, incluyendo -S-alifático y -S-carbociclilo, en el que los grupos alquilo, alifático y carbociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos y en los que los términos alquilo, alifático y carbociclilo son como se definen en el 60 presente documento. Preferiblemente, el alquilo tiene de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de radicales alquiltiol incluyen metiltiol, etiltiol y similares.
- El término "sulfinilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere al dirradical -S(-O).
- 65 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere al dirradical -S(-O)₂.

Los términos "sulfonamida", "sulfonamido" y "sulfonamidilo", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren a los grupos dirradicales $-S(-O)_2-NH-$ y $-NH-S(=O)_2$.

Los términos "carboxamida" y "carboxamido", como se usan en el presente documento, solos o en combinación, se refieren al grupo de



Cierta terminología farmacéutica

10

La expresión "inhibidor de MEK", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que muestra una CI_{50} , con respecto a la actividad de MEK, de no más de aproximadamente 100 M o no más de aproximadamente 50 M, tal como se mide en el ensayo de quinasa de Mekl descrito de manera general en el presente documento. "CI₅₀" es aquella concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (por ejemplo, MEK) a la mitad de su nivel máximo. Se ha descubierto que los compuestos descritos en el presente documento presentan inhibición frente a MEK. Los compuestos de la presente invención preferentemente presentan una CI_{50} con respecto a MEK de no más de aproximadamente 10 M, más preferentemente, no más de aproximadamente 5 M, incluso más preferentemente no más de aproximadamente 1 M y lo más preferentemente, no más de aproximadamente 200 nM, tal como se mide en el ensayo de quinasa de Mekl descrito en el presente documento.

20

El término "selectivo", "selectivamente" o "selectividad", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de la presente invención que tiene un valor CI_{50} inferior para una enzima MEK en comparación con cualquier otra enzima (por ejemplo, al menos 2, 5, 10 o más veces inferior). El término también puede referirse a un compuesto de la presente invención que tiene un valor CI_{50} inferior para una enzima MEK1 en comparación con una enzima MEK2 (por ejemplo, al menos 2, 5, 10 o más veces) o como alternativa, que tiene un valor CI_{50} inferior para una enzima MEK2 en comparación con una enzima MEK1 (por ejemplo, al menos 2, 5, 10 o más veces inferior).

25

El término "sujeto", "paciente" o "individuo" tal como se usa en el presente documento en referencia a individuos que padecen un trastorno, una afección y similares, abarca mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase Mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de mono; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores tales como ratas, ratones y cobayas y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitación, pájaros, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

30

Los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento" y otros equivalentes gramaticales tal como se usan en el presente documento, incluyen el alivio, la disminución o la mejora de los síntomas de una enfermedad o afección, la prevención de síntomas adicionales, la mejora o prevención de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, la inhibición de la enfermedad o afección, por ejemplo, la detención del desarrollo de la enfermedad o afección, el alivio de la enfermedad o afección, causar regresión de la enfermedad o afección, el alivio de un estado causado por la enfermedad o afección, o la detención de los síntomas de la enfermedad o afección, y pretenden incluir la profilaxis. Los términos incluyen adicionalmente el logro de un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Con beneficio terapéutico se refiere a la eliminación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También se logra un beneficio terapéutico con la eliminación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda estar aún aquejado del trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad en particular, o a un paciente que comunica uno más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque pueda no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

40

45

50

Las expresiones "cantidad efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" tal como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de al menos un agente o compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, de los síntomas o de las causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto tal como se describe en el presente documento requerido para proporcionar un descenso clínicamente significativo en una enfermedad. Se puede determinar una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual usando técnicas tales como un estudio de aumento de dosis.

55

60

Los términos "administrar", "administrado", "administración" y similares, tal como se usan en el presente documento, se refieren a los métodos que se pueden usar para permitir la administración de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, vías orales, vías intraduodenales,

inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal. Los expertos en la materia están familiarizados con las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos y métodos descritos en el presente documento, por ejemplo, tal como se trata en Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed actual. Pergamon; and Remington's, 5 *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa. En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se administran por vía oral.

El término "aceptable", tal como se usa en el presente documento, con respecto a una formulación, composición o ingrediente, significa que no tiene ningún efecto perjudicial persistente en la salud general del sujeto que se está 10 tratando.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en el presente documento, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin 15 causar efectos biológicos indeseables o interacciones de una manera deletérea con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

La expresión "composición farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclado con al menos un componente químico farmacéuticamente aceptable 20 tal como, aunque sin limitarse a vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

El término "vehículo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos químicos relativamente no tóxicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos. 25

El término "agonista", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o un modulador hormonal que mejora la actividad de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

El término "antagonista", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un inhibidor enzimático o un modulador hormonal que disminuye o impide la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor. 30

El término "modular", tal como se usa en el presente documento, significa interactuar con una diana, bien directa o indirectamente, de manera que altera la actividad de la diana, incluyendo, solo a modo de ejemplo, mejorar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o prolongar la actividad de la diana. 35

El término "modulador", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interactúa con una diana, bien directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero sin limitación, las interacciones de un agonista y un antagonista. 40

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales que conservan la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son biológicamente 45 ni de ningún otro modo indeseables. Los compuestos descritos en el presente documento pueden poseer grupos ácidos o básicos y por tanto pueden reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal 50 así formada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos descritos en el presente documento con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo tales sales, acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, 55 formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexina-1,6-dioato, hidroxibenzoato, y-hidroxibutirato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato, metafosfato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, piro-sulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, 60 fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato undeconato y xilenosulfonato. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables (Véanse ejemplos en Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.). Además, aquellos compuestos descritos en el 65 presente documento que pueden comprender un grupo de ácido libre pueden reaccionar con una base adecuada, tal

- como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Los ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico, 5 IV' (alquil C₁₋₄)₄, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Debe entenderse que los compuestos descritos en el presente documento también incluyen la cuaternización de cualquiera de los grupos básicos que contienen nitrógeno que puedan contener. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en aceite o agua mediante tal cuaternización. Véase, por ejemplo, Berge et al., más arriba.
- 10 El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de un compuesto de esta invención con una molécula de disolvente formada por solvatación. En algunas situaciones, el solvato se refiere a un hidrato, es decir, la molécula de disolvente es una molécula de agua, la combinación de un compuesto de esta invención y agua forma un hidrato.
- 15 El término "polimorfo" o "polimorfismo", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de esta invención presente en diferentes formas de red cristalina.
- El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a un isómero convertido fácilmente de un 20 compuesto de esta invención mediante, por ejemplo, migración de un átomo de hidrógeno o protón.
- Los términos "mejorar" o "mejora", tal como se usan en el presente documento, significan aumentar o prolongar bien la potencia o duración de un efecto deseado. Por lo tanto, con respecto a la mejora del efecto de los agentes terapéuticos, el término "mejora" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, bien en potencia o en duración, 25 el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema.
- Una "cantidad de eficacia mejorada", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.
- 30 Las expresiones "combinación farmacéutica", "administración de una terapia adicional", "administración de un agente terapéutico adicional" y similares, tal como se usan en el presente documento, se refieren a una terapia farmacéutica que es resultado de mezclar o combinar más de un principio activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento y al menos un coagente se administran ambos a un paciente de manera simultánea en la 35 forma de una única unidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento y al menos un coagente se administran a un paciente como unidades separadas bien de manera simultánea, al mismo tiempo o de manera secuencial con límites de tiempo de intervención variables, en donde tal administración proporciona niveles eficaces de dos o más compuestos en el cuerpo del paciente. Esto también se aplica a las terapias de mezcla, por ejemplo, la administración de tres o más 40 principios activos.
- Las expresiones "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales o similares, tal como se usan en el presente documento, tratan de abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados en un único paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se 45 administran mediante la misma vía o una vía diferente de administración o al mismo tiempo o en tiempos diferentes. En algunas realizaciones los compuestos descritos en el presente documento se coadministrarán con otros agentes. Estos términos abarcan la administración de dos o más agentes a un animal de manera que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el animal al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en tiempos diferentes en composiciones separadas y/o la administración en una 50 composición en la que ambos agentes están presentes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención y el(los) otro(s) agente(s) se administran en una única composición.
- El término "metabolito", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto.
- 55 La expresión "metabolito activo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto.
- La expresión "se metaboliza", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos 60 (incluyendo, pero sin limitación, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales un organismo cambia una sustancia en particular. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una diversidad de reacciones oxidativas y reductivas, mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y 65 grupos sulfhidrilo libres. La información adicional del metabolismo se puede obtener de The Pharmacological Basis

of Therapeutics, 9ª Edición, McGraw-Hill (1996).

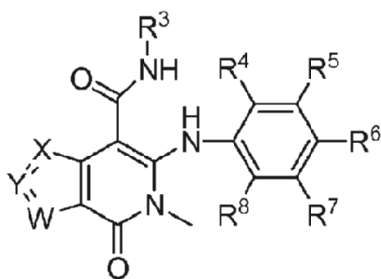
Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar mediante los métodos descritos a continuación. Los procedimientos y ejemplos a continuación pretenden ilustrar estos métodos. Ni los procedimientos ni los ejemplos deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden sintetizar usando técnicas de síntesis convencionales conocidas por los expertos en la materia o usando métodos conocidos en la materia en combinación con métodos descritos en el presente documento.

10 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier compuesto descrito en los siguientes ejemplos que esté fuera del alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención pero se mantiene con fines comparativos.

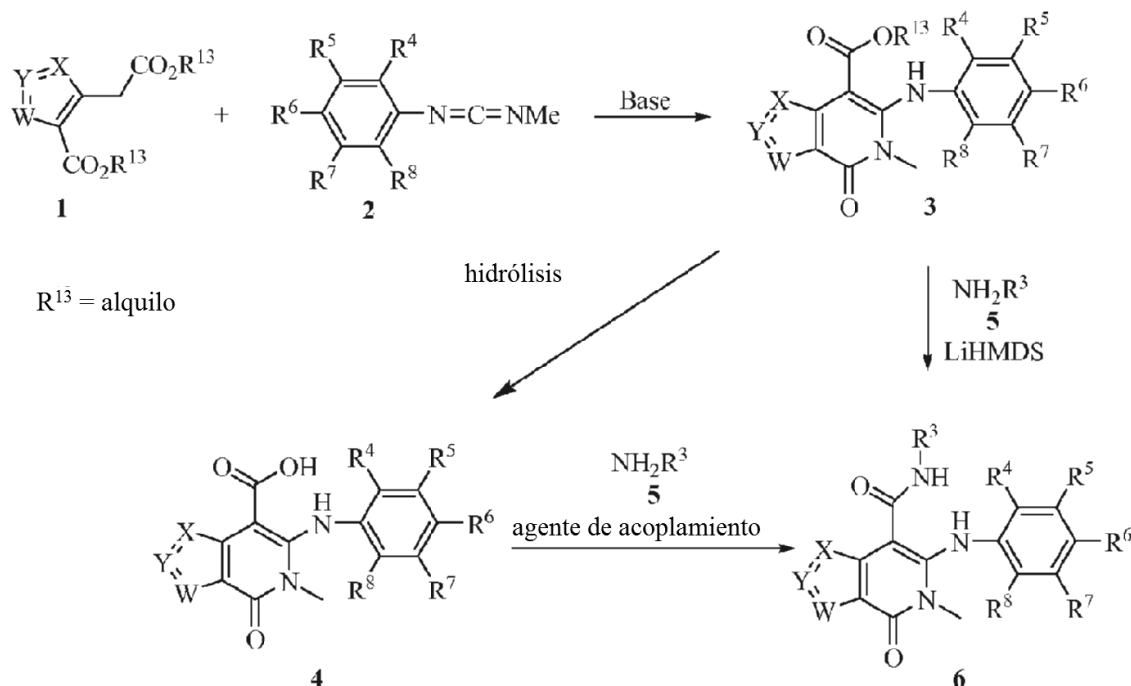
Procedimientos sintéticos y Ejemplos

15

Los compuestos de fórmula I en la que R³ es hidrógeno, R¹³ es hidrógeno y R¹⁴ es metilo mostrados como la siguiente fórmula se toman como un ejemplo para ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula I.



Esquema 1

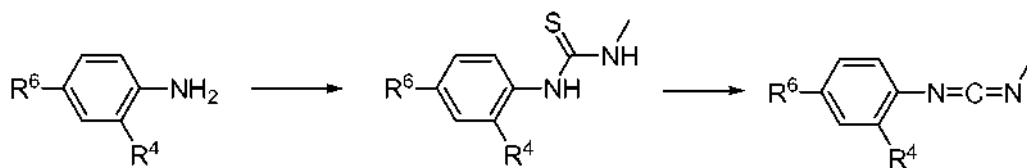


20

El Esquema 1 anterior ilustra la preparación de amida de anillo de 5 miembros[b]piridona de (6). La desprotonación del diéster de anillo de 5 miembros (1) con una base, tal como NaH, LiHMDS, etc., seguido de tratamiento con la carbodiimida (2) proporcionó el éster de piridona (3). El acoplamiento de las aminas (5) por tratamiento del éster de piridona (3) con LiHMDS o mediante acoplamiento con el ácido de piridona

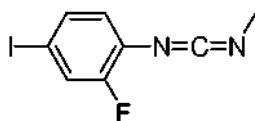
25

(4) después de hidrólisis desde el éster de piridona (3), dio las amidas de piridona deseadas (6).

Procedimiento típico A para la síntesis de carbodiimidas:5 $R^4 = \text{Cl, F}$ $R^6 = \text{Cl, I, Br, SMe}$

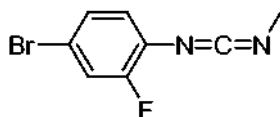
Procedimiento A: A la solución de anilina (5 g, 1 equiv.) en 50 ml de EtOH se añadió metilisotiocianato (1,4 equiv.) a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse, el precipitado se recogió y se lavó con 50 ml de éter de petróleo/diclorometano (10/1) para proporcionar la tiourea.

A una solución de 10 mmol de la tiourea, 3,0 g (30 mmol) de trietilamina y 50 mg de 4-dimetilamino-piridina (DMAP) en 100 ml de cloruro de metileno se añadieron gota a gota 2,3 g (20 mmol) de cloruro de metanosulfonilo (a una escala mayor puede requerirse un poco de refrigeración para mantener la reacción próxima a temperatura ambiente). Después de completarse la adición, la solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Aproximadamente dos tercios del disolvente se retiraron a presión reducida y la mezcla restante se filtró a través de una capa de gel de sílice usando cloruro de metileno para eluir el producto. Se necesitó una segunda filtración del lecho para retirar cualquiera de las trazas finales del material polar para proporcionar la carbodiimida (ref.: Syn. Commun., 1995, 25, 43-47.)

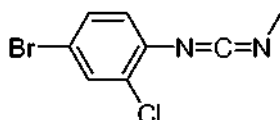
2-fluoro-4-yodo-N-((metilimino)metileno)anilina

25

Tiourea: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 2,0$ y 10,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H); carbodiimida: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (dd, $J = 2,0$ y 10,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H).

4-bromo-2-fluoro-N-((metilimino)metileno)anilina

Tiourea: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,40 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,91 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H); carbodiimida: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (dd, $J = 2,0$ y 10,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,17 (s, 3H).

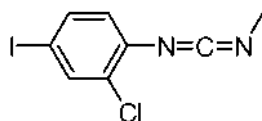
4-bromo-2-cloro-N-((metilimino)metileno)anilina

40

Tiourea: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 9,22 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 2,90 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H); carbodiimida: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 2,0$ y 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,16 (s, 3H).

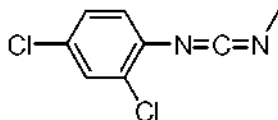
45

2-cloro-4-yodo-N-((metilimino)metileno)anilina



Tiourea: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,6$ y 8,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (s, a, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,15 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H); carbodiimida: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5 7,46 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H).

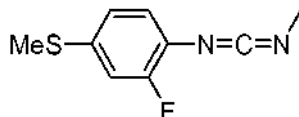
2,4-dicloro-N-((metilimino)metileno)anilina



10

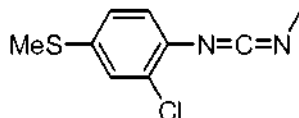
Tiourea: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) δ 9,22 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 2,4$ y 8,8 Hz, 1H), 2,92 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H); carbodiimida: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H).

15 2-fluoro-N-((metilimino)metileno)-4-(metiltio)anilina



Tiourea: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (s, 1H), 7,27 (s, a, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,98 (s, a, 1H), 3,14 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 2,49 (s, 3H); carbodiimida: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,91-6,99 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

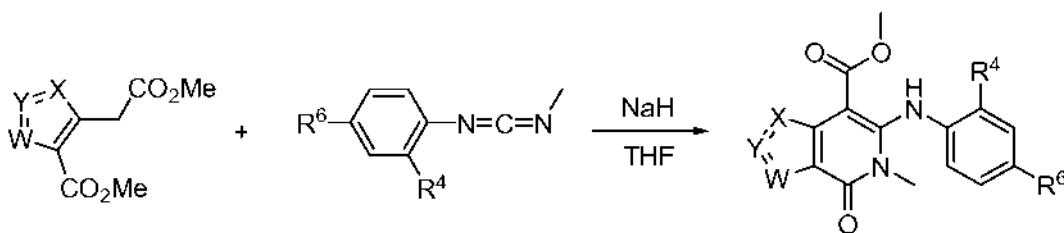
2-cloro-N-((metilimino)metileno)-4-(metiltio)anilina



25

Tiourea: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,17 (dd, $J = 2,4$ y 8,4 Hz, 1H), 5,94 (s, a, 1H), 3,14 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,50 (s, 3H); carbodiimida: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

30 Procedimiento típico B para síntesis de piridona:



Procedimiento B: A una solución agitada de diéster (1,0 equiv.) en THF anhidro se añadió en porciones NaH (1,1 equiv., 60 %) a 0 °C. Después se añadió lentamente carbodiimida (1,4 equiv., preparada a partir del **procedimiento A**) con un embudo de goteo en 1 h, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición de agua y acetato de etilo, el precipitado de color blanco recién formado se recogió y se lavó con acetato de etilo, se secó con una lámpara de infrarrojos para obtener el producto deseado. En algunos casos, el producto no precipitó, entonces necesitó purificación por cromatografía en columna.

40

Procedimiento típico C para acoplamiento con cadena lateral:

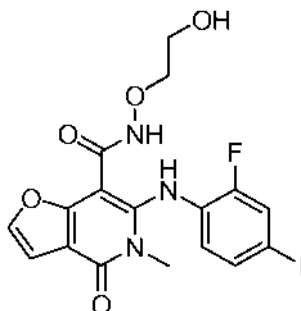
Procedimiento C: A una solución agitada del ácido (1,0 equiv.), HOBt (1,5 equiv.) y EDCI (1,5 equiv.) en DMF seca, se añadieron hidroxilamina (1,1 equiv.) y Et_3N (1,5 equiv.). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante una noche. Después se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto deseado.

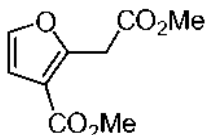
Ejemplo 1

5

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-2-oxoetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxamida



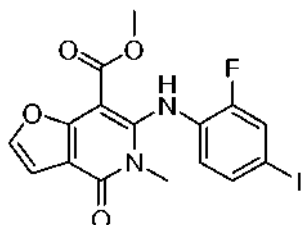
10 Etapa A: 2-(2-metoxi-2-oxoetil)furan-3-carboxilato de metilo



A una solución agitada del 3-oxopentanoato de dimetilo (50 g, 287 mmol) en piridina anhidra (100 ml), se añadió el 2-cloroacetaldehído (67,6 g, 345 mmol, 1,2 equiv., 40 %) en el baño de hielo. La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. Después de retirar la piridina a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el producto deseado (rendimiento = 61 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

20

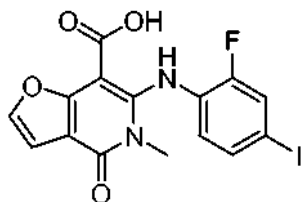
Etapa B: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-*c*]piridin-7-carboxilato de metilo



25 De acuerdo con el **procedimiento B**: A una solución agitada de diéster de furano (4,8 g, 1,0 equiv.) en THF anhidro (50 ml) se añadió en porciones NaH (1,1 g, 1,1 eq., 60 %) a 0 °C. Después, se añadió lentamente 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina (7,35 g, 1,1 equiv., preparada a partir del **procedimiento A**) con un embudo de goteo en 1 h y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la adición de agua y acetato de etilo, el precipitado de color blanco recién formado se recogió y se lavó con acetato de etilo, se secó con una lámpara de infrarrojos para obtener el producto deseado (rendimiento = 59 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,16 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65-7,68 (dd, $J = 1,8$ y 10,6 Hz, 1H), 7,37-7,39 (dd, $J = 1,0$ y 8,2 Hz, 1H), 6,98-6,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,64-6,68 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

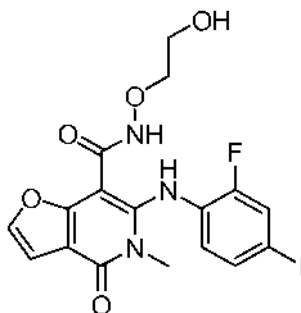
Etapa C: ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxílico

35



A una solución agitada (THF: MeOH: H₂O = 1: 1: 1) del éster metílico, se añadió K₂CO₃ (1,2 equiv.), después la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Después, se añadió agua y la mezcla se lavó con acetato de etilo dos veces, la capa de agua se separó, se acidificó con HCl 2 N, el precipitado de color blanco recién formado se recogió, se lavó con agua, se secó en una lámpara de infrarrojos para obtener el producto deseado (62 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 2,0 y 10,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H).

Etapas D: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxamida



10

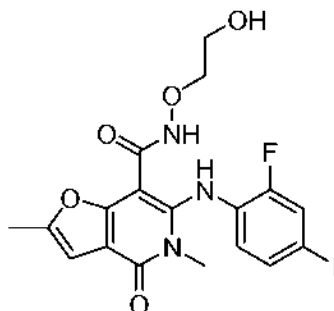
A una solución agitada del ácido (4 g, 1,0 equiv.), HOBT (1,9 g, 1,5 equiv.) y EDCI (2,7 g, 1,5 equiv.) en DMF seca (25 ml), se añadió *O*-(2-(viniloxi)etil)hidroxilamina (1,1 g, 1,1 equiv.) y Et₃N (1,4 g, 1,5 equiv., 2,2 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Después, el residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y se añadió HCl 2 N (10 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a t.a. durante 0,5 h, la mezcla se concentró al vacío, después se añadieron agua y acetato de etilo, la capa de agua se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el producto deseado (53 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,82 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,56 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); *m/z* = 411 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 488 [M+1]⁺.

15

20

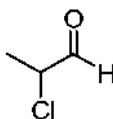
Ejemplo 2

25 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxamida



Etapas A: 2-cloropropanal

30

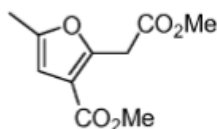


Se añadió (*D,L*)-prolina (1,9 g, 17 mmol) a una solución agitada enfriada con hielo de propionaldehído (5,0 g, 86 mmol) en 50 ml de CHCl₃, seguido de la adición de *N*-clorosuccinimida (12,6 g, 92 mmol). La mezcla de reacción se agitó después de 1 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta que los aldehídos se consumieron por completo. 7 Horas después, se añadió pentano a la mezcla de reacción y la *N*-clorosuccinimida precipitada y el catalizador se retiraron por filtración. La solución se lavó con agua 2 veces y se secó con Na₂SO₄, la solución se usó directamente para la siguiente etapa.

35

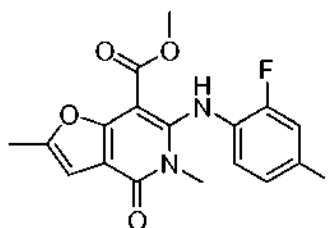
40 Etapas B: 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metilfuran-3-carboxilato de metilo

40



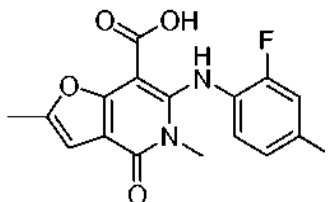
A una solución de 3-oxopentanoato de dimetilo (13,5 g, 77 mmol) en 20 ml de piridina, se añadió gota a gota 2-cloropropanal en pentano (77 mmol) a temperatura ambiente, después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche, después se añadieron agua y EtOAc, la mezcla se extrajo con EtOAc tres veces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto deseado (11,7 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,27 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 0,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); m/z = 213 [M+1]⁺.

10 **Etapa C:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo



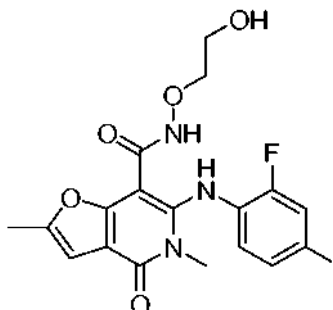
De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-metilfuran-3-carboxilato de metilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (s, 1H), 7,47-7,50 (dd, *J* = 1,6 y 9,6 Hz, 1H), 7,34-7,36 (dd, *J* = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,38-6,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,45 (m, 3H); m/z = 457 [M+1]⁺.

20 **Etapa D:** ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico

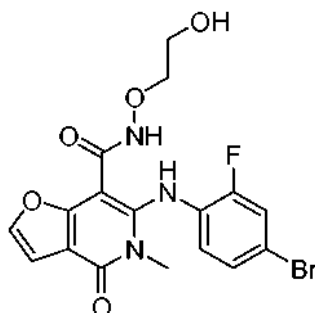


Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, el producto del título se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna.

25 **Etapa E:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



30 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,67 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10-4,11 (m, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); m/z = 502 [M+1]⁺, 425 [M-NHCH₂CH₂OH]⁺.

Ejemplo 3**6-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

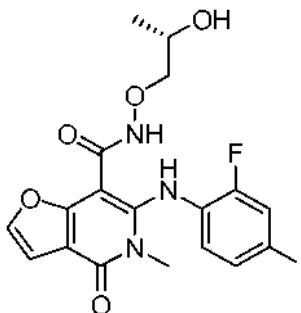
5

Siguiendo el mismo procedimiento que **ejemplo 1** descrito, usando 4-bromo-2-fluoro-*N*-((metilimino)metileno)anilina como material de partida para obtener el producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 2,0 y 10,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,09-4,12 (m, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); *m/z* = 363 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 440 [M+1]⁺.

10

Ejemplo 4**(S)-6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

15

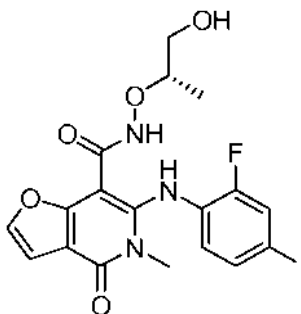


De acuerdo con el **procedimiento C**, se acopló ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico con (S)-O-(2-(terc-butil dimetilsililoxi)propil)hidroxilamina (preparada de acuerdo con el documento WO2010003025 A1), seguido de de-TBS mediante HCl 2 N en MeOH para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,86 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,30 (s, 3H); *m/z* = 411 [M-NHOCH₂CH(CH₃)OH]⁺, 502 [M+1]⁺.

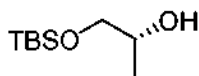
25

Ejemplo 5**(S)-6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(1-hidroxi-propan-2-iloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

30



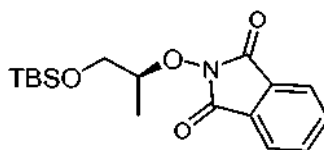
Etapa A: (R)-1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ol



5 A una solución de (R)-propano-1,2-diol (20 g, 0,36 mmol) y trietilamina (50,8 ml, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió terc-butilclorodimetilsilano (39,6 g, 0,26 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó una vez con cada uno de una solución acuosa 1 N de HCl, agua y una solución saturada 1:1 de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró. El compuesto del título en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10

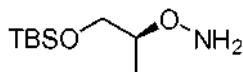
Etapa B: (S)-2-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ilo)isoindolin-1,3-diona



15 Se añadió gota a gota DEAD (52,7 g) a una solución de (R)-1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ol (44,3 g), PPh₃ (61 g) y *N*-hidroxifitalimida (38 g) en THF (500 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min a 0 °C, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 24 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio grueso y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar el compuesto del título (97 %) en forma de un aceite transparente.

20

Etapa C: (S)-O-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-il)hidroxilamina

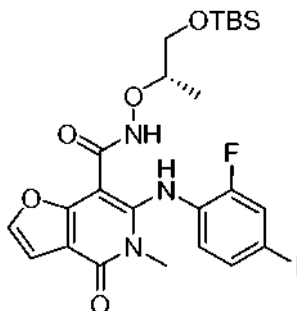


25 Se añadió *N*-metilhidrazina (13,12 g, 0,85 mmol) a una solución de (S)-2-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ilo)isoindolin-1,3-diona (91 g, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, el precipitado de color blanco se retiró por filtración y la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (37 g, 66 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 2H), 3,51-3,67 (m, 3H), 1,03-1,06 (m, 3H), 0,79-0,83 (m, 9H), 0,00 (s, 6H).

30

Etapa D: (S)-*N*-(1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ilo)-6-(2-fluoro-4-yodo fenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxamida

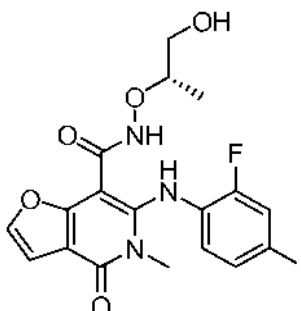
35



De acuerdo con el **procedimiento C**, se acopló ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo -4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxílico con (S)-O-(1-(terc-butildimetilsililoxi) propan-2-il)hidroxilamina para obtener el compuesto del título.

40

Etapa E: (S)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(1-hidroxiopropan-2-iloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



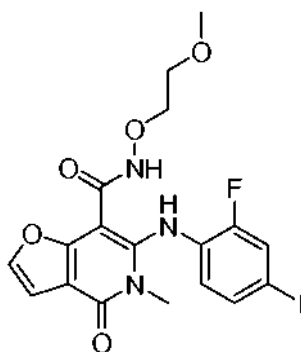
5

A una solución agitada de (S)-N-(1-(terc-butildimetilsililo)propan-2-iloxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida (100 mg) en MeOH (10 ml) se añadió HCl 2 N (ac.) (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 min. Después, se concentró al vacío, el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo tres veces y la fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el producto del título (53 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,83 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H); m/z = 411 [M-NHOCH(CH₃)CH₂OH]⁺, 502 [M+1]⁺.

Ejemplo 6

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-metoxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida

20

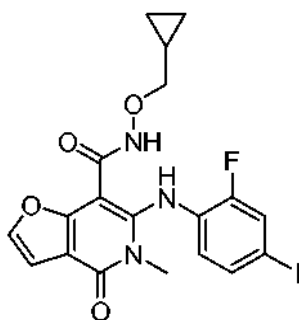


De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico con O-(2-metoxietil) hidroxilamina (preparada de acuerdo con el documento WO2008070758 A1) para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,98 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,36-7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01-7,02 (dd, J = 0,8 Hz y 2,0 Hz, 1H), 6,47-6,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,19-4,22 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,32 (s, 3H); J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H); m/z = 411 [M-NHOCH₂CH₂OCH₃]⁺, 502 [M+1]⁺.

30

Ejemplo 7

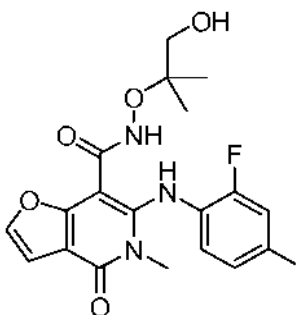
N-(Ciclopropilmetoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico con O-(ciclopropilmetil) hidroxilamina (preparada de acuerdo con el documento WO2005054179) para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,99 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,36-7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26-7,27 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H) 7,01-7,02 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,48-6,52 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,86-3,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,19-1,26 (m, 1H), 0,61-0,66 (m, 2H) 0,33-0,37 (m, 2H); $m/z = 498$ $[\text{M}+1]^+$.

10 Ejemplo 8

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



15

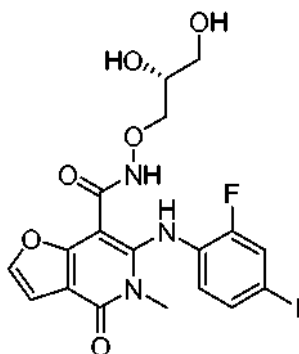
De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico con clorhidrato de 2-(aminoxi)-2-metilpropan-1-ol (preparado de acuerdo con el documento WO2010003025 A1) para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,80 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,38-7,41 (dd, $J = 0,8$ Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,02-7,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,53-6,57 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,50-4,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,39-3,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,24-1,34 (m, 6H); $m/z = 411$ $[\text{M}-\text{NHOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 516 $[\text{M}+1]^+$.

20

Ejemplo 9

25

(R)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



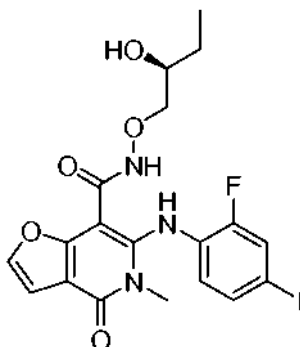
30

De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico con (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (preparada de

acuerdo con Tetrahedron Letters, 2006, 47, 7607-7609), seguido de tratamiento con HCl 2 N en MeOH para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,79 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,39-7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01-7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54-6,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,44-4,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,03-4,14 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 1H), 3,63-3,76 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,38-2,41 (t, 1H); m/z = 411 $[\text{M}-\text{NHOC}_2\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 518 $[\text{M}+1]^+$.

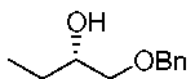
Ejemplo 10

10 (S)-6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-butoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



Etapa A: (S)-1-(benciloxi)butan-2-ol

15



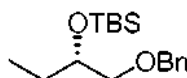
A CuCN (109 mg, 4 %) se añadió THF seco (100 ml) en una atmósfera de N_2 , y después la suspensión se enfrió a -15 °C. Se añadió gota a gota MeMgBr (3 M en éter, 13 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 15 min. Después, se añadió (S)-bencil glicidil éter (5 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa sat. de NH_4Cl y NH_3 al 25 % y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el color se volvió azul. Las capas orgánicas se extrajeron con éter, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío. El material se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,36 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,72-3,74 (m, 1H), 3,50 (dd, J = 2,8 Hz y 9,6 Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 8,0 Hz y 9,6 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,44-1,49 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

20

25

Etapa B: (S)-(1-(benciloxi)butan-2-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano

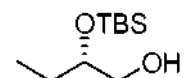
30



A una solución de (S)-1-(benciloxi)butan-2-ol (41,4 g, 0,23 mol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió imidazol (23,5 g, 0,36 mol) y TBSCl (36,4 g, 0,24 mol) y DMAP (600 mg, 0,005 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro (99 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,22 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,29-3,37 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,39-1,44 (m, 1H), 0,81-0,87 (m, 12H), 0,01 (s, 6H).

35

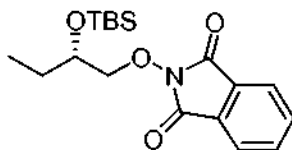
40 Etapa C: (S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)butan-1-ol



A una solución de (S)-(1-(benciloxi)butan-2-iloxi)(terc-butil)dimetilsilano en acetato de etilo (400 ml) se añadió Pd al 20 %/C (2 g). La mezcla de reacción se evacuó y se lavó abundantemente con H_2 , después se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante el fin de semana. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título (45 g, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite transparente, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

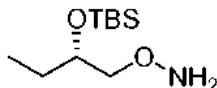
45

Etapa D: (S)-2-(2-(terc-butildimetilsililoxi)butoxi)isoindolin-1,3-diona



5 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa B, ejemplo 5** descrita, se obtuvo el producto del título.

Etapa E: (S)-O-(2-(terc-butildimetilsililoxi)butil)hidroxilamina

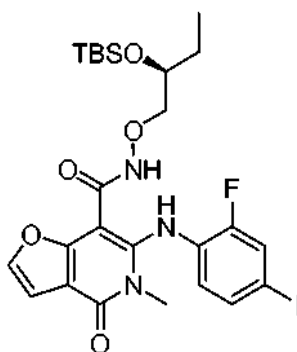


10

Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 5** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,36 (s, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 2H), 1,33-1,51 (m, 2H), 0,81-0,88 (m, 12H), 0,00 (s, 6H).

15 **Etapa F:**

(S)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)butoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida

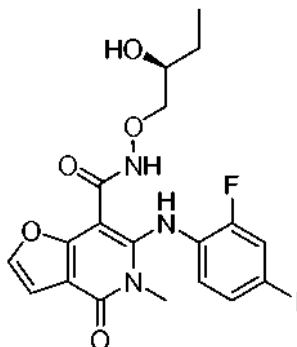


20

De acuerdo con el **procedimiento C**, se acopló ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico con (S)-O-(2-(terc-butildimetilsililoxi)butil)hidroxilamina para dar el compuesto del título.

25 **Etapa G:**

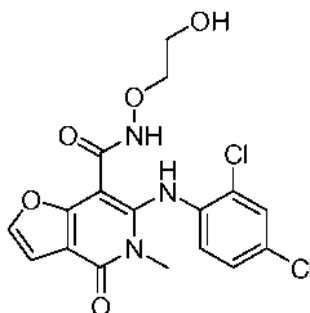
(S)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxibutoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



30

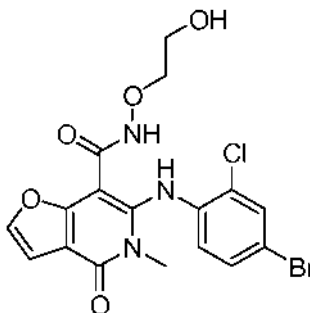
Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa E, ejemplo 5** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,87 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,58-1,41 (m, 2H), 0,97 (t, J = 2,4 Hz, 3H); m/z = 411 [M-NHOCH₂CH(OH)CH₂CH₃]⁺, 516 [M+1]⁺.

35

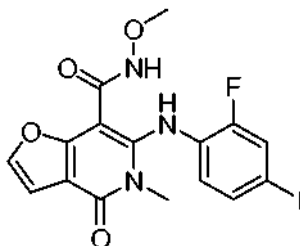
Ejemplo 11**6-(2,4-Diclorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

5

Siguiendo el mismo procedimiento que el ejemplo 1 descrito, usando 2,4-dicloro-*N*-((metilimino)metileno)anilina como material de partida para obtener el producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,80 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,10-4,12 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,77-3,79 (m, 2H), 3,26 (s, 3H); *m/z* = 434 [M+Na]⁺, 335 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 412 [M+1]⁺.

Ejemplo 12**15 6-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

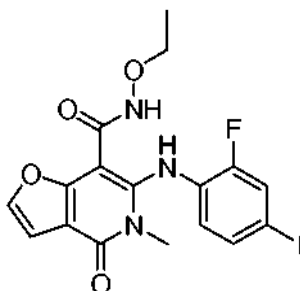
Siguiendo el mismo procedimiento que ejemplo 1 descrito, usando 4-bromo-2-cloro-*N*-((metilimino)metileno)anilina como material de partida para obtener el producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,78 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 2,0 y 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,10-4,13 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,27 (s, 3H); *m/z* = 478 [M+Na]⁺, 379 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 456 [M+1]⁺.

25 Ejemplo 13**6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

30

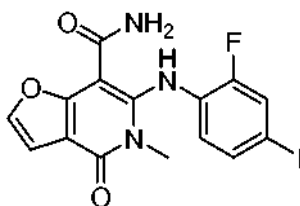
De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico con *O*-metilhidroxilamina para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,99 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 2,0 y 10,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,33 (s, 3H); *m/z* = 458 [M+1]⁺, 426 [M-OCH₃]⁺, 411 [M-NHOCH₃]⁺.

35

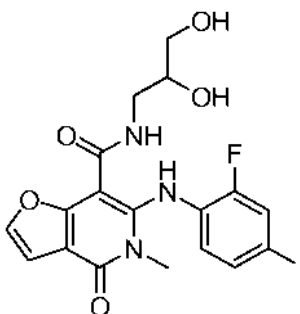
Ejemplo 14**N-Etoxi-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

5

De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico con O-etilhidroxilamina para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,01 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46-7,49 (dd, J = 2,0 Hz y 10 Hz, 1H), 7,36-7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01-7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,48-6,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08-4,13 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,33-1,37 (m, 3H); m/z = 472 [M+1]⁺, 426 [M-OCH₂CH₃]⁺, 411 [M-NHOCH₂CH₃]⁺.

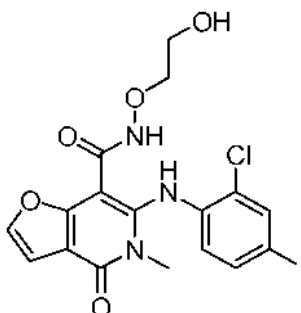
Ejemplo 15**15 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c] piridin-7-carboxamida**

De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico con hidróxido de amonio (25 %) para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83-7,84 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,60-7,62 (dd, J = 2,0 Hz y 10,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40-7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62-6,66 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,08-4,13 (m, 2H), 3,33 (s, 3H); m/z = 428 [M+1]⁺, 411 [M-NH₂]⁺.

25 Ejemplo 16**N-(2,3-Dihidroxiopropil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

30

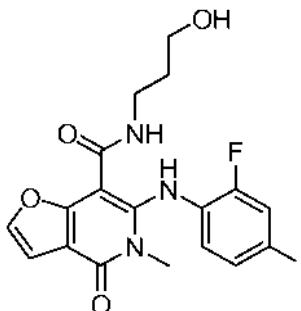
De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico con (±)-3-amino-1,2-propanodiol para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,14 (s, 1H), 7,80-7,83 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47-7,49 (dd, J = 1,6 Hz y 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47-6,51 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89-3,92 (m, 2H), 3,56-3,69 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,84-2,86 (d, J = 3 Hz, 1H), 2,57-2,60 (t, 1H); m/z = 502 [M+1]⁺, 411 [M-NHCH₂CH(OH)CH₂OH]⁺.

Ejemplo 17**6-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

5

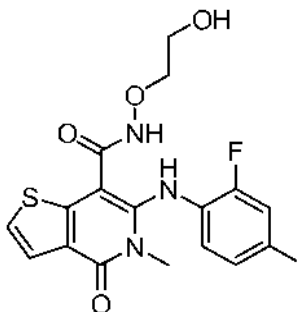
Siguiendo el mismo procedimiento que **ejemplo 1** descrito, usando 2-cloro-4-yodo-N-((metilimino)metileno)anilina como material de partida para obtener el producto. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11,3 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,93-7,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,44-7,47 (dd, $J = 1,8$ Hz y 8,6 Hz, 1H), 7,01-7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,44-6,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,69-3,71 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,48-3,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H); $m/z = 427$ [$\text{M}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$] $^+$, 504 [$\text{M}+1$] $^+$.

10

Ejemplo 18**15 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxi-propil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

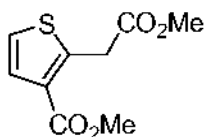
De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico con 3-metoxipropan-1-amina, después se trató con BBr_3 a 0°C para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,25 (s, 1H), 7,70-7,72 (d, 1H), 7,48-7,51 (dd, $J = 2,0$ Hz y 9,6 Hz, 1H), 7,35-7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,46-6,51 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,57-1,86 (m, 2H); $m/z = 486$ [$\text{M}+1$] $^+$, 411 [$\text{M}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$] $^+$.

20

25 Ejemplo 19**6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carboxamida**

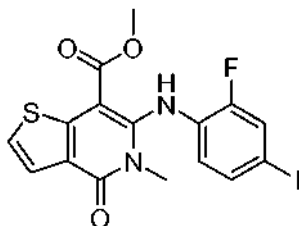
30

Etapas A: 2-(2-metoxi-2-oxoetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo



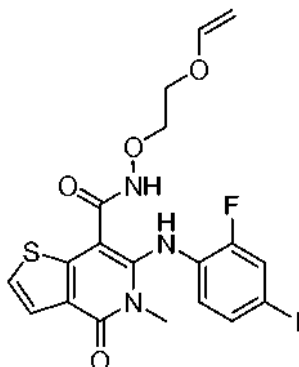
De acuerdo con el documento WO 2005087779, se preparó el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ 7,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

5 **Etapa B:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno [3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo



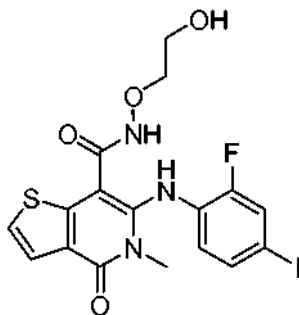
De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 2-(2-metoxi-2-oxoetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ 9,05 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 2,0$ y 11,2 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

15 **Etapa C:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-*N*-(2-(viniloxi)etoxi)-4,5-dihidrotieno [3,2-c]piridin-7-carboxamida



A una solución de 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo (119 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de THF se añadió *O*-(2-(viniloxi)etil)hidroxilamina (33 mg, 0,32 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 1 ml de bis(trimetilsilil) amida de litio 1 M (1 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min, después se inactivó con NH_4Cl (ac.) y se repartió entre CH_2Cl_2 y NaCl saturado. Las capas orgánicas se separaron, se secaron, se filtraron, se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 1: 1) para obtener el producto del título (cuantitativamente).

Etapa D: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotieno [3,2-c]piridin-7-carboxamida



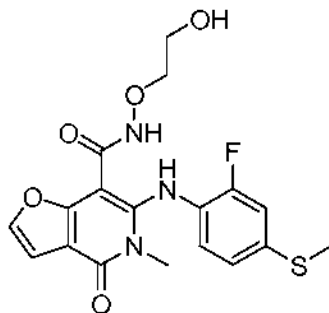
30

A una solución de 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-*N*-(2-(viniloxi) etoxi)-4,5-dihidrotieno [3,2-c]piridin-7-

carboxamida (139 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de MeOH se añadieron 1,5 ml de HCl 2 N (ac.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y H₂O. La suspensión se filtró y se secó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,31 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,62-7,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,56-7,59 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,49-7,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,30-7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,49-6,53 (t, *J* = 8,8 Hz), 4,68 (s, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,43 (m, 5H); *m/z* = 504 [M+1]⁺, 442 [M-OCH₂CH₂OH]⁺, 427 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺.

Ejemplo 20

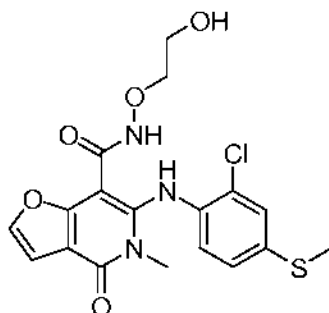
10 **6-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxamida**



15 Siguiendo el mismo procedimiento que el **ejemplo 1** descrito, usando 2-fluoro-*N*-((metilimino)metileno)-4-(metiltio)anilina como material de partida para obtener el producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,50 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,96 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (*t*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 3H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); *m/z* = 331 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 408 [M+1]⁺.

Ejemplo 21

20 **6-(2-Cloro-4-(metiltio)fenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxamida**



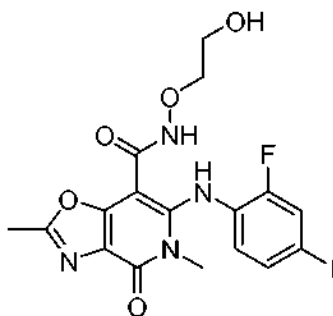
25 Siguiendo el mismo procedimiento que el **ejemplo 1** descrito, usando 2-cloro-*N*-((metilimino)metileno)-4-(metiltio)anilina como material de partida para obtener el producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,52 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,62 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,12-4,09 (m, 3H), 3,79-3,77 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); *m/z* = 347 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 424 [M+1]⁺.

30

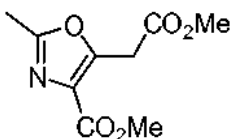
Ejemplo 22

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrooxazolo[4,5-*c*]piridin-7-carboxamida

35



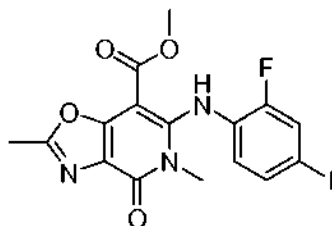
Etapa A: 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metiloxazol-4-carboxilato de metilo



5

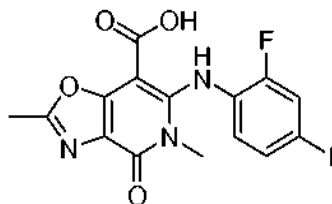
De acuerdo con J. Org. Chem., 1998, 63, 7680-7686., se preparó el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,10 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

10 **Etapa B:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-7-carboxilato de metilo



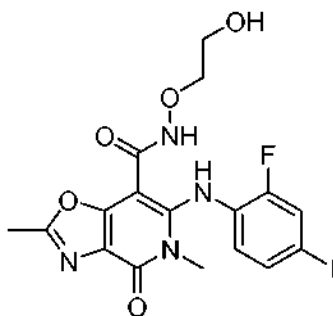
De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metiloxazol-4-carboxilato de metilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,93 (s, 1H), 7,49-7,52 (dd, $J = 1,8$ y $9,8$ Hz, 1H), 7,38-7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,48-6,52 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

20 **Etapa C:** ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-7-carboxílico



Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título.

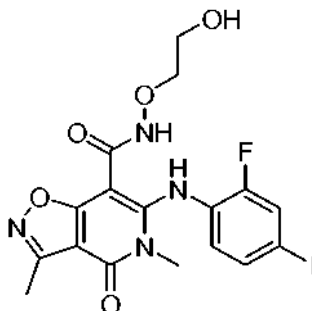
25 **Etapa D:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxietoxi)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-7-carboxamida



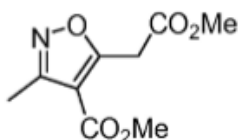
5 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,13-4,11 (m, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); $m/z = 503$ $[\text{M}+1]^+$, 441 $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 426 $[\text{M}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$.

Ejemplo 23

- 10 **6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-7-carboxamida**

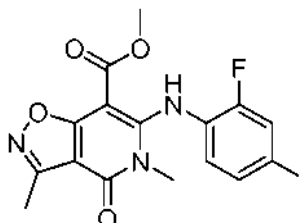


- 15 **Etapa A:** 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo



20 De acuerdo con J. Chem. Soc., Pekin Trans. 1, Organic and Bio-organic Chemistry, 1999, 7, 765-776., se preparó el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,13 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Etapa B: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-7-carboxilato de metilo

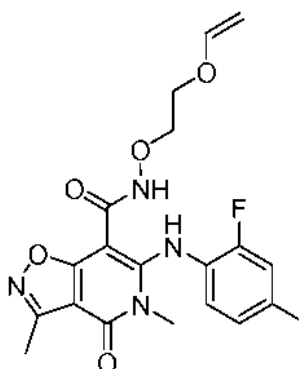


25

De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-metilisoxazol-4-carboxilato de metilo con 2-fluoro-4-yodo-N-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,58 (s, 1H), 7,51-7,54 (dd, $J = 1,8$ y $9,8$ Hz, 1H), 7,44-7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,63-6,67 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

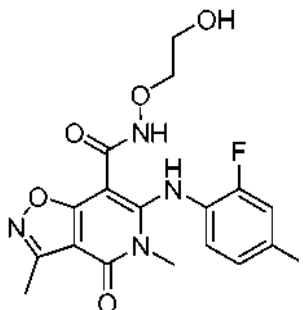
30

Etapa C: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,5-dimetil-4-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-7-carboxamida



Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 19** descrita, se obtuvo el producto del título.

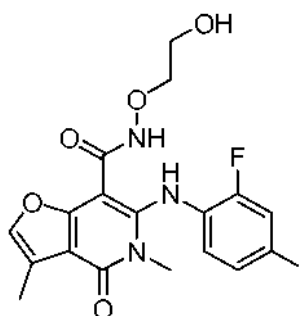
- 5 **Etapa D:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-7-carboxamida



- 10 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 19** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,14 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); $m/z = 426$ [$\text{M}-\text{NHOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$] $^+$.

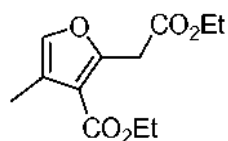
15 **Ejemplo 24**

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



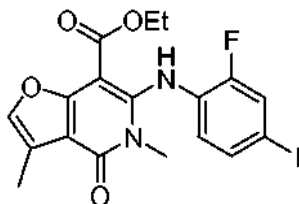
20

Etapa A: 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metilfuran-3-carboxilato de etilo



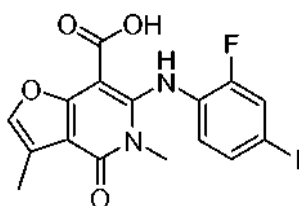
- 25 De acuerdo con J. Am. Chem. Soc, 1985, 107, 2196-2198., se preparó el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (s, 1H), 4,28 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,18 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa B: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxilato de etilo



5 De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metilfuran-3-carboxilato de etilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,6$ y $9,6$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (c, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,40 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,37 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); $m/z = 471$ $[\text{M}+1]^+$.

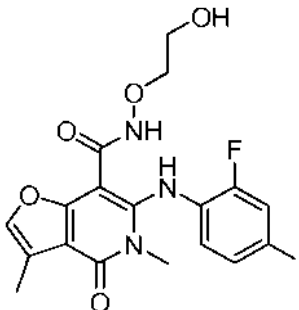
10 **Etapa C:** ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico



15 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, el producto del título se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,20 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,40-7,42 (d, 1H), 6,60-6,70 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); $m/z = 443$ $[\text{M}+1]^+$.

Etapa D: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxamida

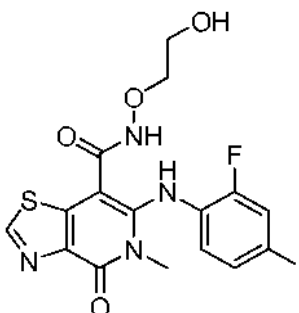
20



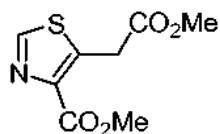
25 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,78 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,47-7,49 (dd, $J = 1,6$ y $9,6$ Hz, 1H), 7,37-7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,51-6,55 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,08-4,10 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); $m/z = 425$ $[\text{M}-\text{NHOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 502 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 25

30 **6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-7-carboxamida**

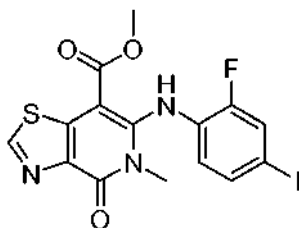


Etapa A: 5-(2-metoxi-2-oxoetil)tiazol-4-carboxilato de metilo



5 De acuerdo con Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18(6), 2206-2210., se preparó el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

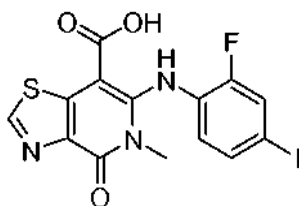
Etapa B: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo [4,5-c]piridin-7-carboxilato de metilo



10

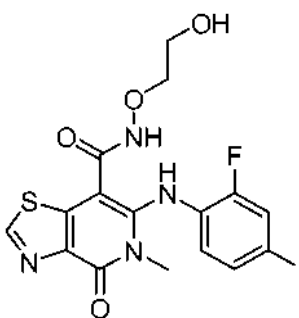
De acuerdo con el procedimiento B, se hizo reaccionar 5-(2-metoxi-2-oxoetil) tiazol-4-carboxilato de metilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto impuro. $m/z = 460 [M+1]^+$.

15 **Etapa C:** ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-c] piridin- 7-carboxílico



20 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, el producto del título se obtuvo mediante purificación de cromatografía en columna.

Etapa D: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo [4,5-c]piridin-7-carboxamida



25

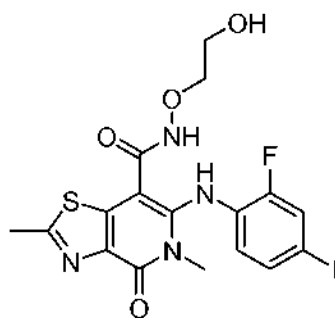
Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05 (s, 1H), 7,53-7,56 (dd, $J = 1,8$ y $10,6$ Hz, 1H), 7,38-7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,59-3,71 (m, 7H); $m/z = 505 [M+1]^+$, $443 [M-OCH_2CH_2OH]^+$.

30

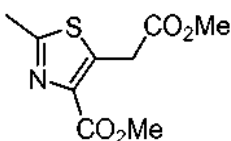
Ejemplo 26

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

35



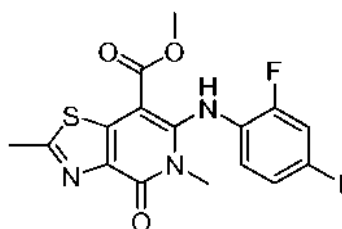
Etapa A: 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metiltiazol-4-carboxilato de metilo



5

De acuerdo con Heterocycles, 1998, 48(5), 853-860., se preparó el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,30 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

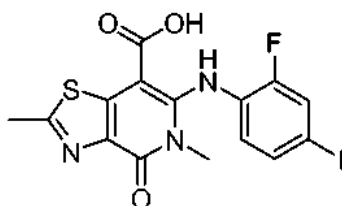
10 **Etapa B:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo [4,5-c] piridin-7-carboxilato de metilo



De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metiltiazol-4-carboxilato de metilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto impuro. $m/z = 474 [M+1]^+$.

15

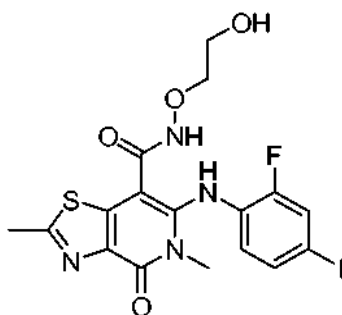
Etapa C: ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo [4,5-c]piridin-7-carboxílico



20

Siguiendo el mismo procedimiento que **la etapa C, ejemplo 1** descrita, el producto del título se obtuvo mediante purificación por cromatografía en columna. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 13,20 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 1,6 \text{ Hz}$ y $10,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 6,68 (t, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

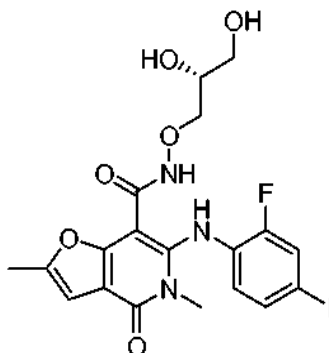
25 **Etapa D:** 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxietoxi)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo [4,5-c]piridin-7-carboxamida



Seguendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7,54-7,57 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,42-7,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,30-3,37 (m, 5 H), 2,72-2,79 (m, 3H); $m/z = 519$ $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 27

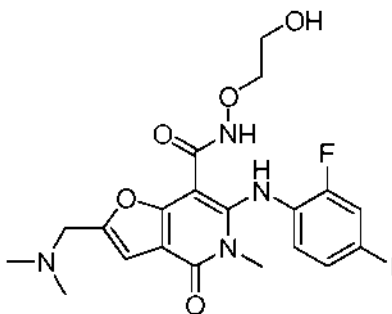
(R)-N-(2,3-Dihidroxiopropoxi)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



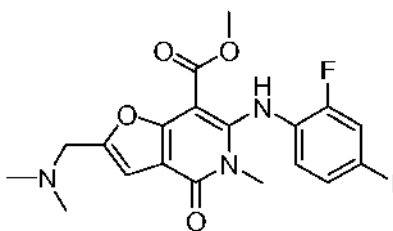
De acuerdo con el **procedimiento C**, se acopló ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico con (R)-O-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil)hidroxilamina (preparada de acuerdo con Tetrahedron Letters, 2006, 47, 7607-7609), seguido de tratamiento con HCl 2 N en MeOH para obtener el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,63 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,39-7,51 (dd, $J = 1,8$ Hz y 9,8 Hz, 1H), 7,37-7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,48-6,53 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,42-4,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,04-4,15 (m, 2H), 3,97-3,99 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,37-2,40 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H); $m/z = 532$ $[\text{M}+1]^+$, 425 $[\text{M}-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]^+$

Ejemplo 28

2-((Dimetilamino)metil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



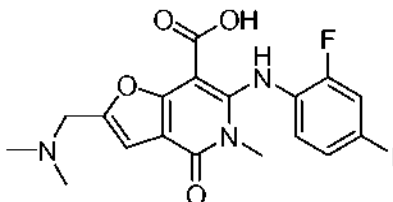
Etapa A: 2-((dimetilamino)metil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo



Se añadió lentamente dimetilamina (178 mg, 0,2 ml, 33 % ac., 1,30 mmol) a ácido acético (1 ml) a 0 °C, después se añadió una solución acuosa al 37 % de formaldehído (formalina) (0,1 ml, 1,33 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a t.a. y se añadió de una sola vez 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,68 mmol). Después de la adición de 20 ml de THF, la mezcla se calentó a reflujo. Después del consumo del éster metílico, se añadió agua. Usando CH₂Cl₂, el filtrado se extrajo, se secó, se filtró, se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para obtener el producto del título (255 mg, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,0 y 10,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,35 (s, 6H); *m/z* = 455 [M-N(CH₃)₂]⁺.

Etapa B: ácido 2-((dimetilamino)metil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico

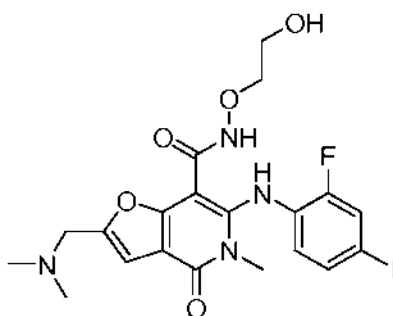
15



Una mezcla de 2-((dimetilamino)metil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,4 mmol) y K₂CO₃ (166 mg, 1,2 mmol) en 12 ml de MeOH:H₂O (5:1) se calentó a 70 °C durante 2 h, después la mezcla se concentró al vacío, después el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1 a MeOH) para obtener el producto del título (180 mg, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,65 (dd, *J* = 2,0 y 10,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,28 (s, 6H); *m/z* = 441 [M-N(CH₃)₂]⁺.

Etapa C: 2-((dimetilamino)metil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida

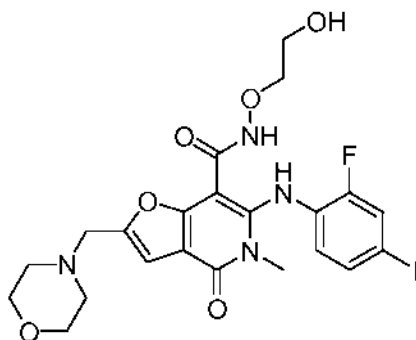
25



Si siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,77 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,46-7,49 (dd, *J* = 1,8 y 9,8 Hz, 1H), 7,36-7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,48-6,52 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,11-4,13 (m, 2H), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,33 (s, 6H); *m/z* = 500 [M-N(CH₃)₂]⁺, 438 [M-N(CH₃)₂-OCH₂CH₂OH]⁺.

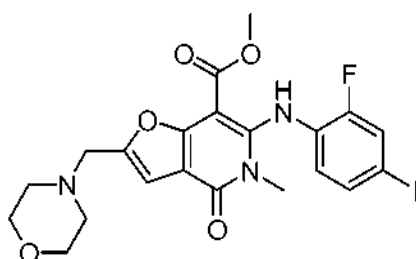
Ejemplo 29

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi etoxi)-5-metil-2-(morfolmometil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



Etapa A: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-2-(morfolinometil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxilato de metilo

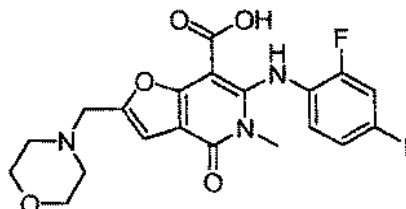
5



10 Siguiendo el mismo procedimiento que **etapa A, ejemplo 28** descrita, usando morfolina (1,5 equiv.) en lugar de dimetilamina, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,76 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,0$ y $10,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60-3,75 (m, 6H), 3,35 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 4H); $m/z = 455$ $[\text{M}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)]^+$, 564 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa B: ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-2-(morfolinometil)-4-oxo -4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico

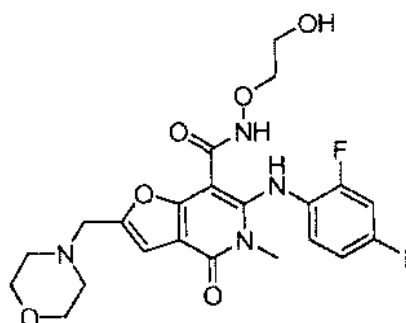
15



20 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa B, ejemplo 28** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,65 (dd, $J = 2,0$ Hz y $10,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,2$ y $8,4$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,53 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 3,21 (s, 3H), 2,43 (m, 4H); $m/z = 441$ $[\text{M}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)]^+$.

Etapa C: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-2-(morfolinometil)-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxamida

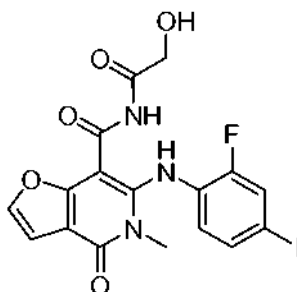
25



Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,78 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,47-7,50 (dd, $J = 2,0$ y $10,6$ Hz, 1H), 7,37-7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82

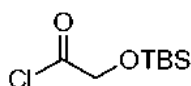
(s, 1H), 6,50-6,54 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,11-4,13 (m, 2H), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,73-3,75 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,54 (s, 4H); $m/z = 500$ [M-N(CH₂CH₂OCH₂CH₂)]⁺, 438 [M-N(CH₂CH₂OCH₂CH₂)-OCH₂CH₂OH]⁺.

Ejemplo 30 - Ejemplo comparativo - 6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiacetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



Etapa A: cloruro de 2-(terc-butildimetilsililo)acetilo

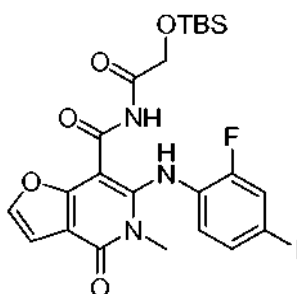
10



El compuesto del título se preparó de acuerdo con J. Org. Chem., 1988, 53, 3457-3465. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,54 (s, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

15

Etapa B: N-(2-(terc-butildimetilsililo)acetil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida

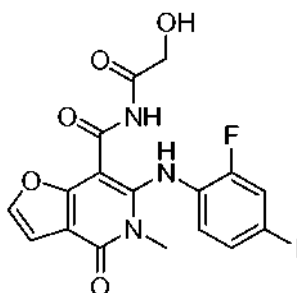


20

A una solución agitada de 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c] piridin-7-carboxamida (1,0 equiv.) en THF anhidro se añadió en porciones NaH (1,1 eq., 60 %) a 0 °C, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió lentamente cloruro de 2-(terc-butildimetilsililo)acetilo (1,5 equiv.) en THF con un embudo de goteo, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la capa de agua se extrajo con acetato de etilo, se lavó con NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,24 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,6$ y 10,0 Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,61 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,20 (s, 6H); $m/z = 600$ [M+1]⁺.

30

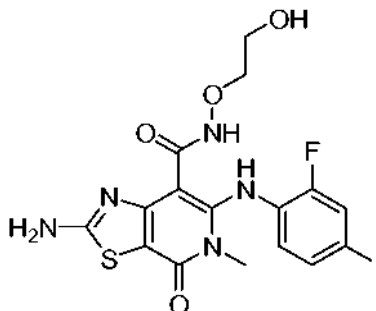
Etapa C: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiacetil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxamida



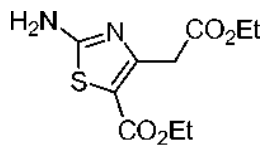
A una solución de *N*-(2-(terc-butildimetilsililo)acetil)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxamida (30 mg, 0,05 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió HCl 2 N (1 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El precipitado de color blanco se filtró, se secó, y proporcionó el compuesto del título (6,7 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10,83 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,0 y 10,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,45 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H); *m/z* = 486 [M+1]⁺.

Ejemplo 31

10 2-Amino-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida

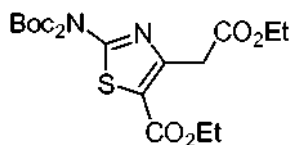


15 Etapa A: 2-amino-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo



A 3-oxopentanodioato de dietilo puro (20,2 g, 0,10 mol) se añadió gota a gota dicloruro sulfuroso (13,5 g, 0,11 mol) a 20 0 °C, después la mezcla se agitó a ta durante 1 h, seguido de calentamiento a 50 °C durante 0,5 h. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de tiourea (7,6 g, 1,0 mol) en EtOH (50 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 0,5 h y se añadió en agua enfriada con hielo, después se hizo alcalina con Na₂CO₃ ac., el precipitado se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (16 g, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,01 (s a, 2H), 4,27 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

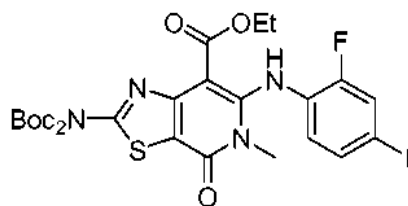
Etapa B: 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo



30

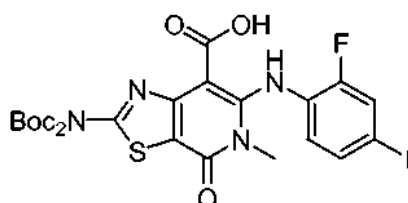
A una solución de 2-amino-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo (4,0 g, 15,5 mmol) y (Boc)₂O (13,5 g, 61,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió Et₃N (9,4 ml, 61,9 mmol) y DMAP (190 mg, 1,55 mmol) a ta, después la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de inactivar con agua, la mezcla se repartió entre diclorometano y NaCl saturado. Las capas orgánicas se separaron, se secaron, se concentraron a presión reducida, el residuo se 35 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 2:1) para obtener el compuesto del título (1,2 g, 17 %) y 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 18 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,32 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,16 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

40 Etapa C: 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxilato de etilo



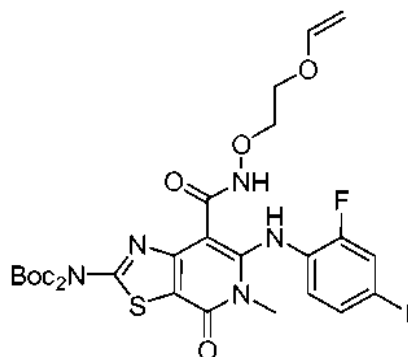
De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado mediante purificación por cromatografía en columna. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,49 (s, 1H), 7,48-7,51 (dd, $J = 9,8$ y $1,8$ Hz, 1H), 7,35-7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,42-6,46 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,37 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa D: ácido 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxílico



15 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, el producto del título se obtuvo mediante purificación de cromatografía en columna.

Etapa E: 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-*N*-(2-(viniloxi)etoxi)-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida

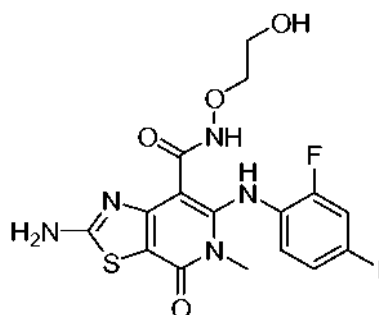


20

25 Siguiendo el mismo procedimiento (sección de acoplamiento) que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, el producto del título se obtuvo mediante purificación de cromatografía en columna. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12,05 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 7,47-7,52 (dd, $J = 10,0$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,37-7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 14,0$ y $6,8$ Hz, 1H), 4,27-4,29 (m, 2H), 4,20 (dd, $J = 14,4$ y $2,4$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 6,8$ y $2,4$ Hz, 1H), 3,96-3,99 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

Etapa F: 2-amino-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi)etoxi-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida

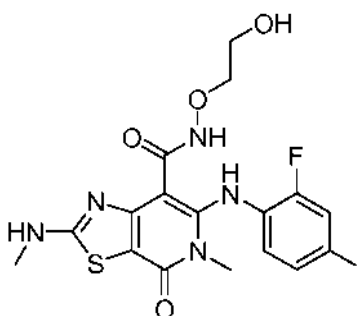
30



5 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, después de tratamiento con HCl 2 N en MeOH, la solución se concentró al vacío, después el residuo se disolvió en una solución de diclorometano/ácido trifluoroacético (v/v, 1/1) y se agitó durante 1 h, después se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,24 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,68 (dd, *J* = 10,4 y 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,20 (s, 3H); *m/z* = 520 [M+1]⁺.

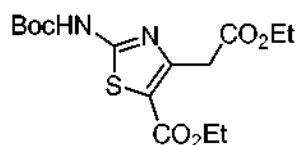
10 Ejemplo 32

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-5-metil-2-(metilamino)-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida



15

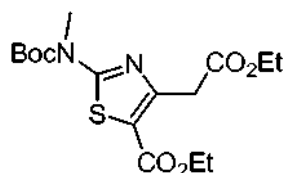
Etapa A: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo



20

De acuerdo con el mismo procedimiento que la **Etapa B, Ejemplo 31** descrita, se obtuvo el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 11,99 (s a, 1H), 4,22 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,07 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

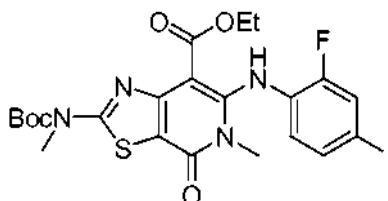
25 **Etapa B:** 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo



30 A una solución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo (50 mg, 1,0 equiv.) en acetona (5 ml) se añadió Mel (23,8 mg, 1,2 equiv.) y K₂CO₃ (19,2 mg, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h a esta temperatura. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/20) para obtener el compuesto del título (50 mg, rendimiento = 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,28 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,18 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

35

Etapa C: 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxilato de etilo

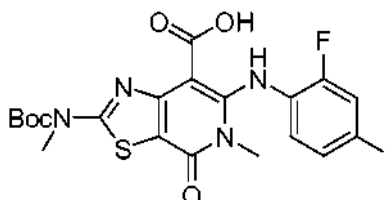


5

De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,48 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 10,0$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,39 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,37 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10

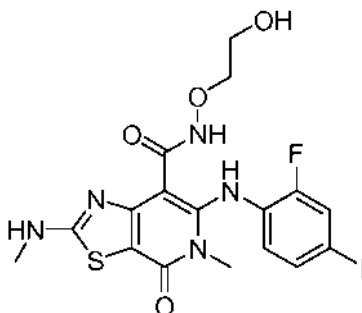
Etapa D: ácido 2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil -4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxílico



15

Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 10,36 (s a, 1H), 9,28 (s a, 1H), 7,74 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

Etapa E: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxietoxi)-5-metil-2-(metilamino)-4-oxo -4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida

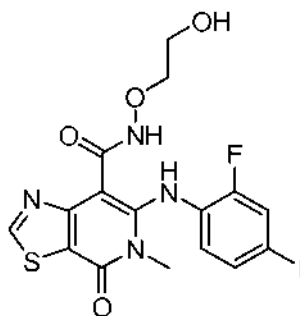


25 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (dd, $J = 10,8$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,35 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,95 (s, 3H); $m/z = 534$ $[\text{M}+1]^+$, 457 $[\text{M}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 556 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

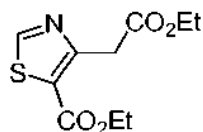
Ejemplo 33

30

6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxietoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida



Etapa A: 4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo

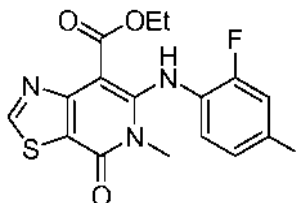


5

A 3-oxopentandioato de dietilo puro (5,0 g, 25 mmol) se añadió gota a gota dicloruro sulfuroso (2 ml, 25 mol) a 0 °C, después la mezcla se agitó a ta durante 2 h, seguido de calentamiento a 50 °C durante 0,5 h. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de metantioamida (1,51 g, 25 mol) en EtOH (15 ml). La mezcla se sometió a
10 reflujo durante 0,5 h y se añadió a agua enfriada con hielo, el precipitado se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (2 g, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 4,35 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,19 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa B: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c] piridin-7-carboxilato de etilo

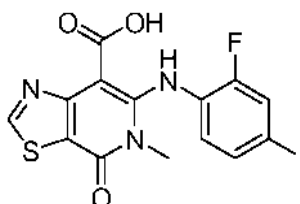
15



De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 4-(2-etoxi-2-oxoetil)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado mediante purificación de cromatografía en
20 columna. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,50 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 10,0 y 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H).

Etapa C: ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c] piridin-7-carboxílico

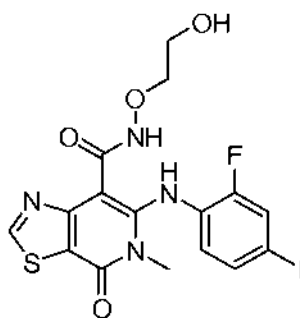
25



Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 13,20 (s a, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,66-7,69 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,40-7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,74 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H).

30

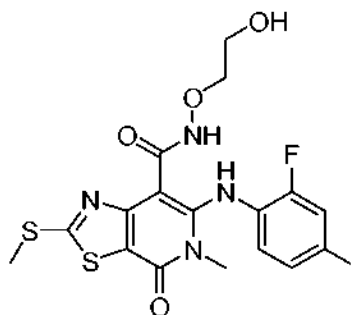
Etapa D: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida



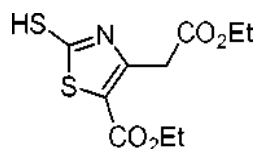
5 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12,36 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,48-7,51 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,40-7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,08-4,10 (m, 2H), 3,76-3,77 (m, 2H), 3,36 (s, 3H); $m/z = 505$ $[\text{M}+1]^+$, 527 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 428 $[\text{M}-\text{NHOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$.

Ejemplo 34

- 10 **6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-2-(metiltio)-4-oxo-4, 5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida**

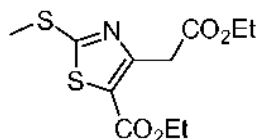


- 15 **Etapa A:** 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-mercaptotiazol-5-carboxilato de etilo



20 Se añadió gota a gota dicloruro de sulfurilo (2 ml, 1,0 equiv.) a 3-oxopentanoato de dietilo (puro, 5 g, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se calentó durante 30 min a 50 °C. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de ditiocarbamato de amonio (2,3 g, 1,0 equiv.) en EtOH (50 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante al menos 4 h hasta que se formó el precipitado. La mezcla se enfrió y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1/5) para obtener el compuesto del título (1 g, 14,7 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,50 (s, 1H), 4,22-4,32 (m, 4H), 25 4,10 (s, 2H), 1,29-1,36 (m, 6H).

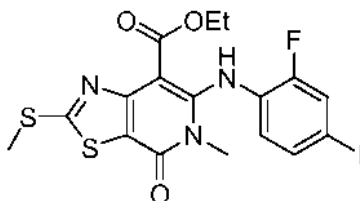
Etapa B: 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de etilo



30

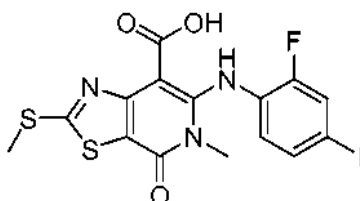
A una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-mercaptotiazol-5-carboxilato de etilo (356 mg, 1,0 equiv.) en acetona (10 ml) se añadió MeI (220 mg, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (150 mg, 1,0 equiv.) a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente y de agitar durante 30 min, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo = 1/20) para obtener el compuesto del título (150 mg, 50 %). RMN ^1H 35 (400 MHz, CDCl_3) δ 4,30 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa C: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-2-(metiltio)-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxilato de etilo



5 De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado por cromatografía en columna. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,57 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 10,0$ y $1,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,38 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

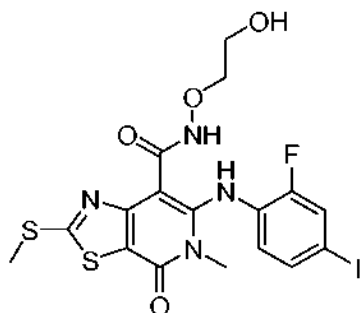
10 **Etapa D:** ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c] piridin-7-carboxílico



Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título.

15

Etapa E: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-2-(metiltio)-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida

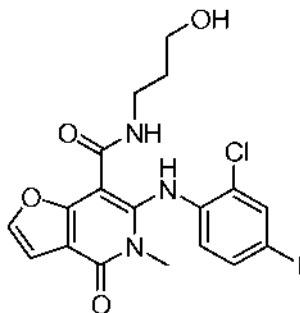


20

Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); $m/z = 551$ [$\text{M}+1$] $^+$, 573 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 474 [$\text{M}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$] $^+$.

25 **Ejemplo 35**

6-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-*N*-(3-hidroxi-propil)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxamida



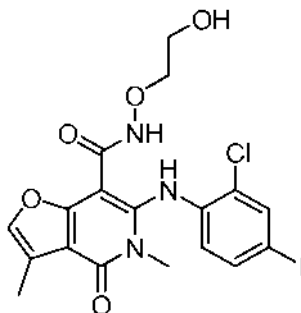
30

De acuerdo con el **procedimiento C**, se hizo reaccionar ácido 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro [3,2-c]piridin-7-carboxílico con 3-metoxipropan-1-amina, después se trató con BBr_3 a 0°C para obtener el

producto deseado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,19 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,4$ y $2,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 1,81-1,87 (m, 2H); $m/z = 502$ $[\text{M}+1]^+$, 427 $[\text{M}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$.

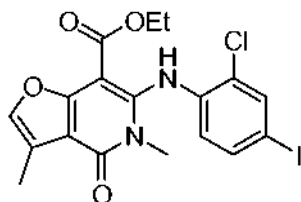
5 Ejemplo 36

6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxamida



10

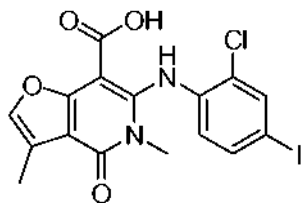
Etapa A: 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxilato de etilo



15 De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-metilfuran-3-carboxilato de etilo con 2-cloro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado por cromatografía en columna. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,69 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,0$ y $8,4$ Hz, 1H), 7,29 (c, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,40 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,37 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

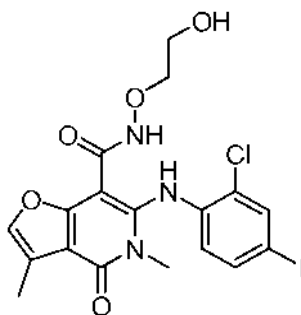
20

Etapa B: ácido 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxílico



25 Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título.

Etapa C: 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-*c*]piridin-7-carboxamida



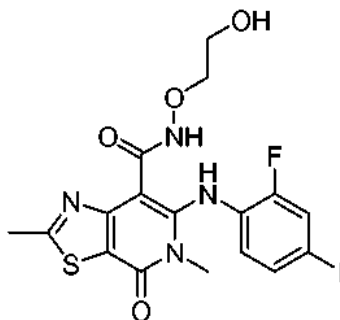
30

Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ^1H (400

MHz, DMSO-D6) δ 11,26 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 2,0$ y 8,4 Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,51 (dt, $J = 8,8$ y 5,6 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); $m/z = 441$ [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 518 [M+1]⁺.

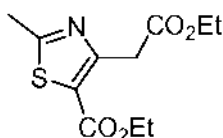
5 Ejemplo 37

6- (2-Fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-7-carboxamida



10

Etapas A: 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-metiltiazol-5-carboxilato de etilo



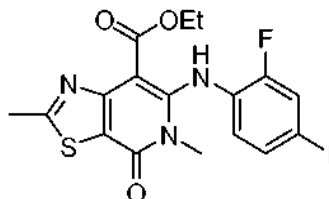
15

Se añadió gota a gota dicloruro de sulfurilo (4 ml, 1,0 equiv.) a 3-oxopentanoato de dietilo (puro, 10 g, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se calentó durante 30 min a 50 °C. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de etanotioamida (3,7 g, 1,0 equiv.) en EtOH (100 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante al menos 4 h hasta que se formó el precipitado. La mezcla se enfrió y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1/20) para obtener el compuesto del título (5,9 g, 46,4 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,31 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

20

Etapas B: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-7-carboxilato de etilo

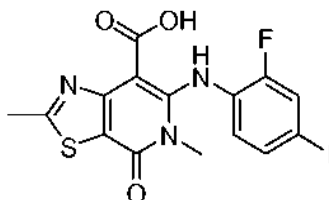
25



De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-metiltiazol-5-carboxilato de etilo con 2-fluoro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado por cromatografía en columna.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 8,62 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 10,8$ y 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,96 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapas C: ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-7-carboxílico



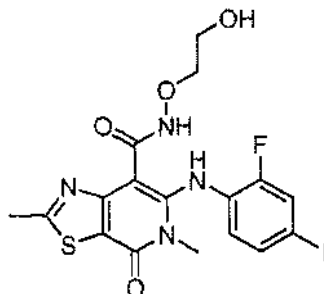
35

Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 13,30 (s a, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 10,4$ y 1,2 Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J =$

8,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

Etapa D: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-2,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-*c*]piridin-7-carboxamida

5

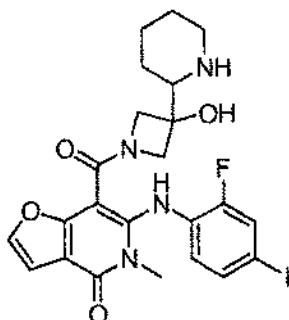


Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa D, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,49 (dd, *J* = 10,4 y 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); *m/z* = 442 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 519 [M+1]⁺.

Ejemplo 38 - Ejemplo comparativo

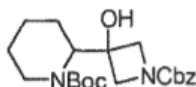
6-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-7-(3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-carbonil)-5-metilfuro[3,2-*c*]piridin-4(5H)-ona

15



Etapa A: 2-(1-(benciloxicarbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

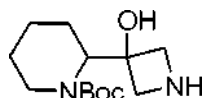
20



De acuerdo con J. Org. Chem., 1990, 55, 2578-2580 y el documento WO2007/044515, se sometió a litación piperidín-1-carboxilato de terc-butilo con sec-BuLi en éter etílico, seguido de reacción con 3-oxoazetidín-1-carboxilato de bencilo para proporcionar el compuesto del título (rendimiento = 11 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,37 (m, 5H), 5,40 (s a, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,82-3,86 (m, 3H), 3,49 (s a, 1H), 3,06 (s a, 1H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,50-1,63 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

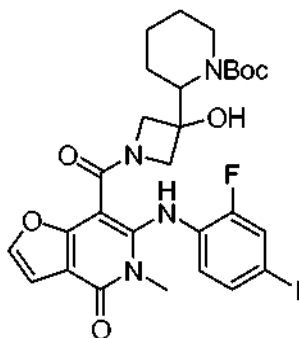
Etapa B: 2-(3-hidroxi-azetidín-3-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

30



Se recogieron 2-(1-(benciloxicarbonil)-3-hidroxi-azetidín-3-il)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo y Pd al 10 %/C en metanol y la mezcla se hidrogenó a presión ambiental durante 1 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,29-4,32 (m, 1H), 3,85 (s a, 1H), 3,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,35-3,42 (s a, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Etapa C: 2-(1-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carbonil)-3-hidroxi-azetididin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

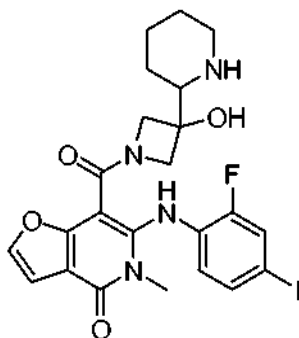


5

De acuerdo con el **procedimiento C**, se acopló ácido 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carboxílico con 2-(3-hidroxi-azetididin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo para obtener el producto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s a, 1H), 7,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 10,0$ y $1,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,35 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,78-4,19 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 1,55-3,12 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).

10

Etapa D: 6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-7-(3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetididin-1-carbonil)-5-metilfuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



15

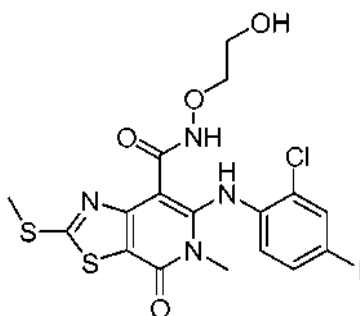
Se disolvió 2-(1-(6-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-5-metil-4-oxo-4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carbonil)-3-hidroxi-azetididin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en la solución de HCl 4 N en dioxano, después se calentó a reflujo para obtener el producto. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,51 (s a, 1H), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,61 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,60 (s a, 1H), 3,65-3,88 (m, 3H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 4H); $m/z = 567$ $[\text{M}+1]^+$.

20

Ejemplo 39

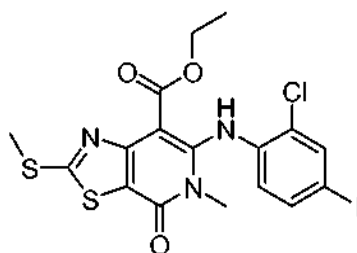
25

6-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-2-(metiltio)-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida



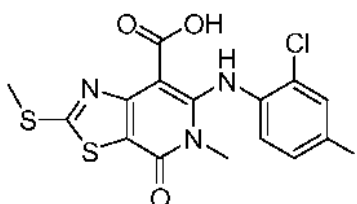
30

Etapa A: 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-5-metil-2-(metiltio)-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxilato de etilo



De acuerdo con el **procedimiento B**, se hizo reaccionar 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de etilo con 2-cloro-4-yodo-*N*-((metilimino)metileno)anilina para obtener el producto deseado por cromatografía en columna.
 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8,65 (s a, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4 y 1,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa B: ácido 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-5-metil-2-(metiltio)-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxílico

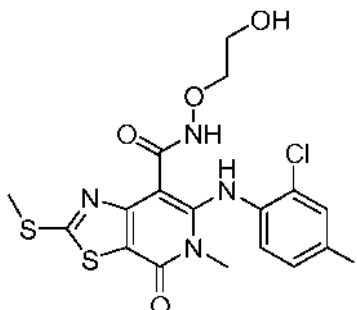


10

Siguiendo el mismo procedimiento que la **etapa C, ejemplo 1** descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 13,10 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,8 y 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

15

Etapa C: 6-(2-cloro-4-yodofenilamino)-*N*-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-2-(metiltio)-4-oxo-4,5-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-7-carboxamida



20

Siguiendo el mismo procedimiento que la etapa D, ejemplo 1 descrita, se obtuvo el producto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,4 y 2,0 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,78 (s, 3H); *m/z* = 490 [M-NHOCH₂CH₂OH]⁺, 567 [M+1]⁺.

25 Actividad biológica

Materiales y preparación de los reactivos:

El kit de ensayo Kinase Glo plus se compró a Promega. El sustrato, APT, DTT y dimetilsulfóxido se compraron a
 30 Sigma-Aldrich.

La MAP2K1 (MEK1) quinasa, el anticuerpo marcado con europio, el Tracer 236 y el tampón de unión A se compraron a Invitrogen.

35 El factor de crecimiento epitelial humano recombinante (EGF, del inglés, *Epithelial Growth Factor*) se compraron a R&D System.

El kit de ensayo SureFire Phospho-ERK1/2 y el kit de detección AlphaScreen General IgG (Protein A) se compraron ambos a PerkinElmer.

40

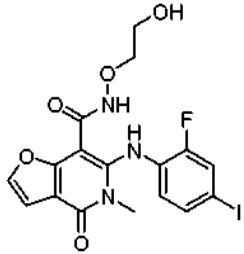
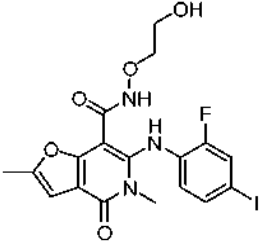
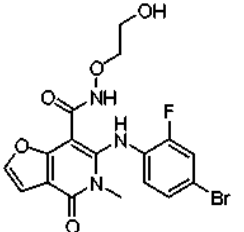
Generación de datos de CI_{50} *Determinación de la actividad enzimática:*

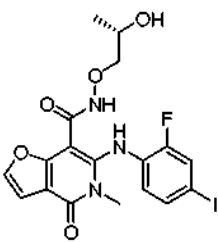
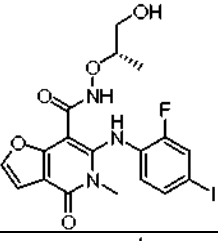
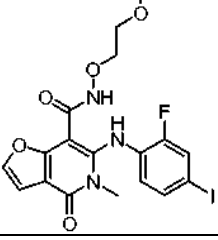
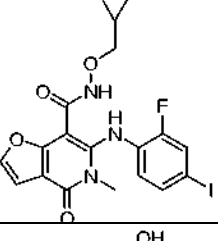
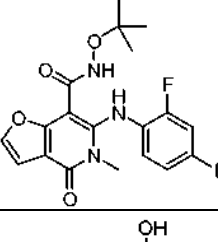
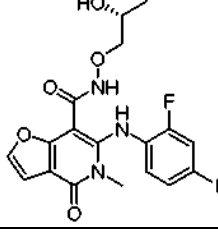
- 5 Los compuestos se diluyeron a partir de reservas de DMSO en tampón 1x (MOPS 20 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, $MnCl_2$ 0,5 mM, ortovanadato de sodio 100 μ M, Triton X-100 al 0,01 %, DTT 1 mM). Una reacción de ensayo típica contenía 0,01 nanomoles de MEK1 quinasa, 0,01 nanomoles de ATP y 10 nanogramos de sustrato. El ensayo de selección comprendía esencialmente cuatro adiciones. Se distribuyeron 2 μ l de los compuestos diluidos en placas de ensayo blancas de 384 pocillos. Después se añadieron 6 μ l de la mezcla quinasa-sustrato en cada pocillo. Se
- 10 añadieron posteriormente 2 μ l de ATP 5x en cada pocillo para comenzar la reacción. Se aplicó un sello superior y la placa se incubó a 22 grados evitando la luz durante 60 minutos. Finalmente, se añadieron 10 μ l del reactivo Kinase Glo plus en cada pocillo para detener la reacción. Se incubó a temperatura ambiente y se evitó la luz durante diez minutos. El sello superior se retiró y la placa se contó mediante el lector de placas de múltiples marcadores EnVision 2104 (PerkinElmer) con un programa luminiscente convencional. La intensidad de la señal luminiscente se cuantificó
- 15 y estos datos se usaron para generar curvas de respuesta a la dosis y cálculos de CI_{50} mediante el programa Prism.

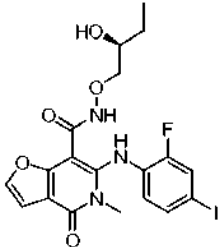
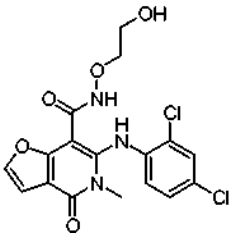
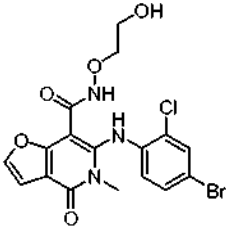
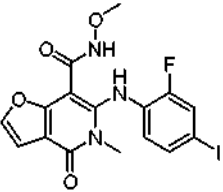
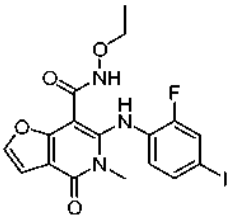
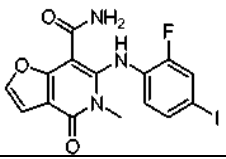
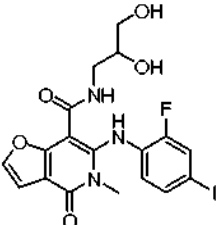
Generación de datos de CI_{50} basados en células

- Los efectos de los compuestos en la célula se determinaron mediante el ensayo AlphaScreen para ERK fosforilada.
- 20 Las células cancerosas del melanoma A375 humano se colocaron en placas de 96 pocillos a 80.000 células por pocillo y se cultivaron en una incubadora con CO_2 humidificado a 37 grados. Al día siguiente, las células se trataron con un intervalo de concentraciones del compuesto durante 60 minutos a 37 grados. Las células se lisaron después y se transfirieron 4 μ l de cada lisado en las placas de reacción blancas de 384 pocillos. Se preparó en fresco una mezcla de perlas AlphaScreen y tampón y esta mezcla se distribuyó en cada pocillo en una habitación con poca luz.
- 25 Se aplicó un sello superior y la placa se incubó a 25 grados evitando la luz durante dos horas. El sello superior se retiró cuando se contó la placa mediante el lector de placas de múltiples marcadores EnVision (PerkinElmer) con un programa AlphaScreen optimizado. La intensidad de la señal se cuantificó y estos datos se usaron para generar curvas de respuesta a la dosis y cálculos de CI_{50} mediante el programa Prism.
- 30 Datos biológicos para compuestos seleccionados

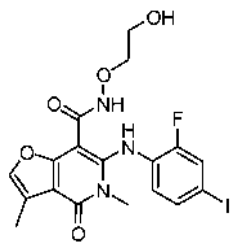
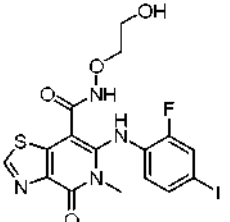
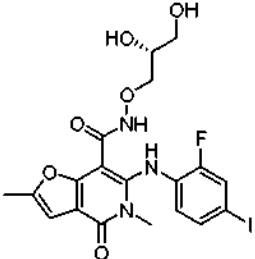
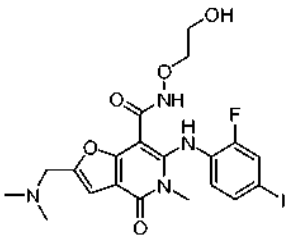
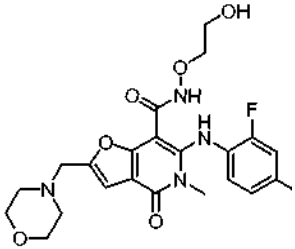
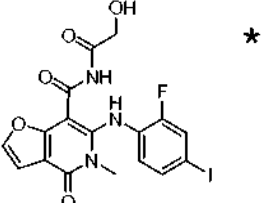
Los compuestos seleccionados preparados tal como se ha descrito anteriormente se ensayaron de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos en el presente documento. Los resultados se dan a continuación en la tabla:

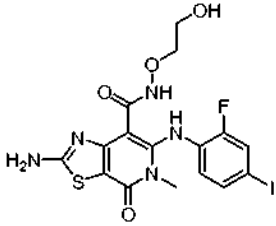
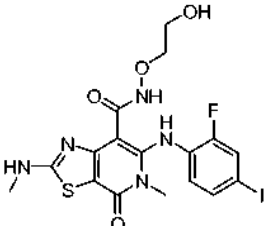
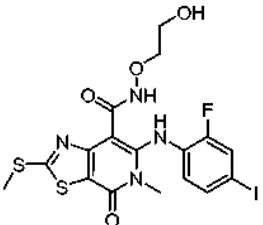
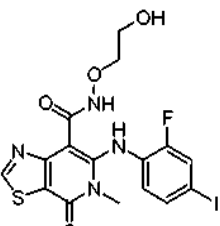
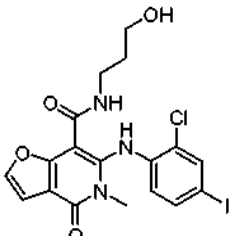
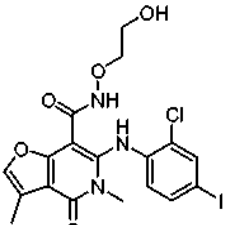
Estructura	CI_{50} (nM)	
	Actividad quinasa	Basado en células
	<100	<100
	<500	<100
	<10000	<100

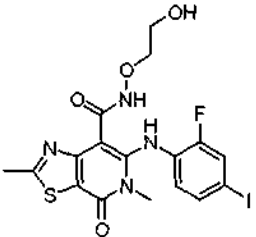
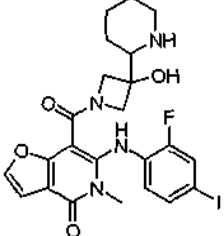
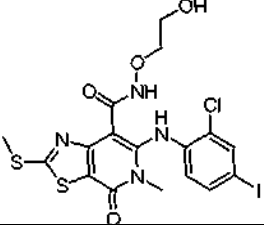
Estructura	Cl ₅₀ (nM)	
	Actividad quinasa	Basado en células
	<100	<100
	<100	<100
	<500	<100
	<100	<100
	<100	<100
	<100	<100

Estructura	CI ₅₀ (nM)	
	Actividad quinasa	Basado en células
	<100	<100
	<10000	<1000
	<1000	<100
	<500	<100
	<500	<100
	<1000	<100
	<1000	<100

Estructura	Cl ₅₀ (nM)	
	Actividad quinasa	Basado en células
	<100	<100
	<10000	<100
	<500	<100
	<500	<100
	<1000	<100
	<1000	<100
	<10000	<100

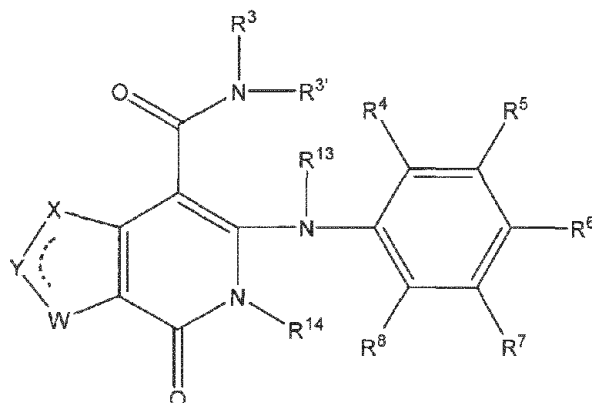
Estructura	Cl ₅₀ (nM)	
	Actividad quinasa	Basado en células
	<500	<100
	<10000	<10000
	<500	<100
	<500	<100
	<500	<100
	<10000	<500

Estructura	CI ₅₀ (nM)	
	Actividad quinasa	Basado en células
	<500	<100
	<500	<100
	<500	<100
	<1000	<100
	<10000	<100
	<500	<100

Estructura	CI ₅₀ (nM)	
	Actividad quinasa	Basado en células
	<500	<100
	<1000	<100
	<100	<100
*: ejemplos comparativos		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

5

en la que

$\text{X} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{W}$ representa $\text{X} \text{---} \text{Y} = \text{W}$ o $\text{W} \text{---} \text{Y} = \text{X}$;

10 X y W representan independientemente N, O, S o CR^2 ;
Y es N o CR^1 ; y

15 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$; en el que H y el alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ están independientemente y opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino, dialquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino, azinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptilo, 3H-indolilo, quinolizinilo, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alquil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -tiol;

20 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, donde el alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ está sin sustituir o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo o alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$;

25 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalcoxi- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ y cicloalquil- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -alquilo, donde el alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalcoxi- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ y cicloalquil- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -alquilo están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^3 es H;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, SR^9 y OR^9 ;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;

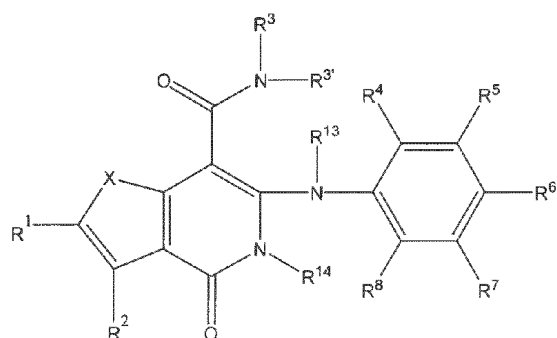
30 R^{13} se selecciona entre los grupos que consisten en H y alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{14} se selecciona entre los grupos que consisten en H y alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de X y W es O o S, y el otro es CR^2 , e Y es CR^1 ; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

35

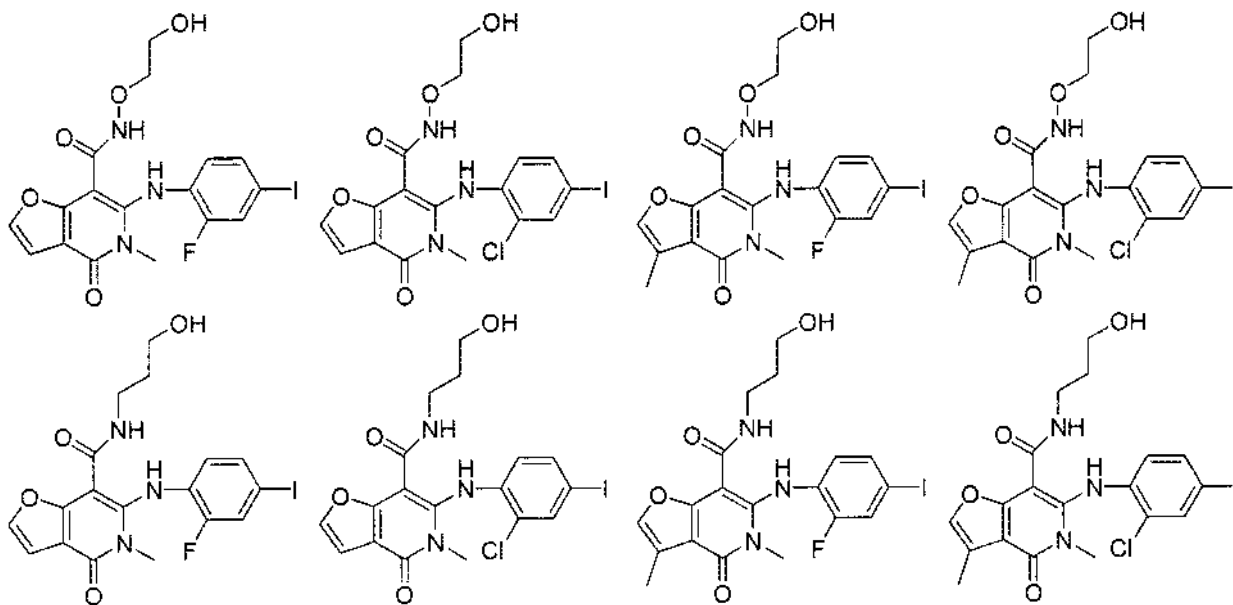
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula II

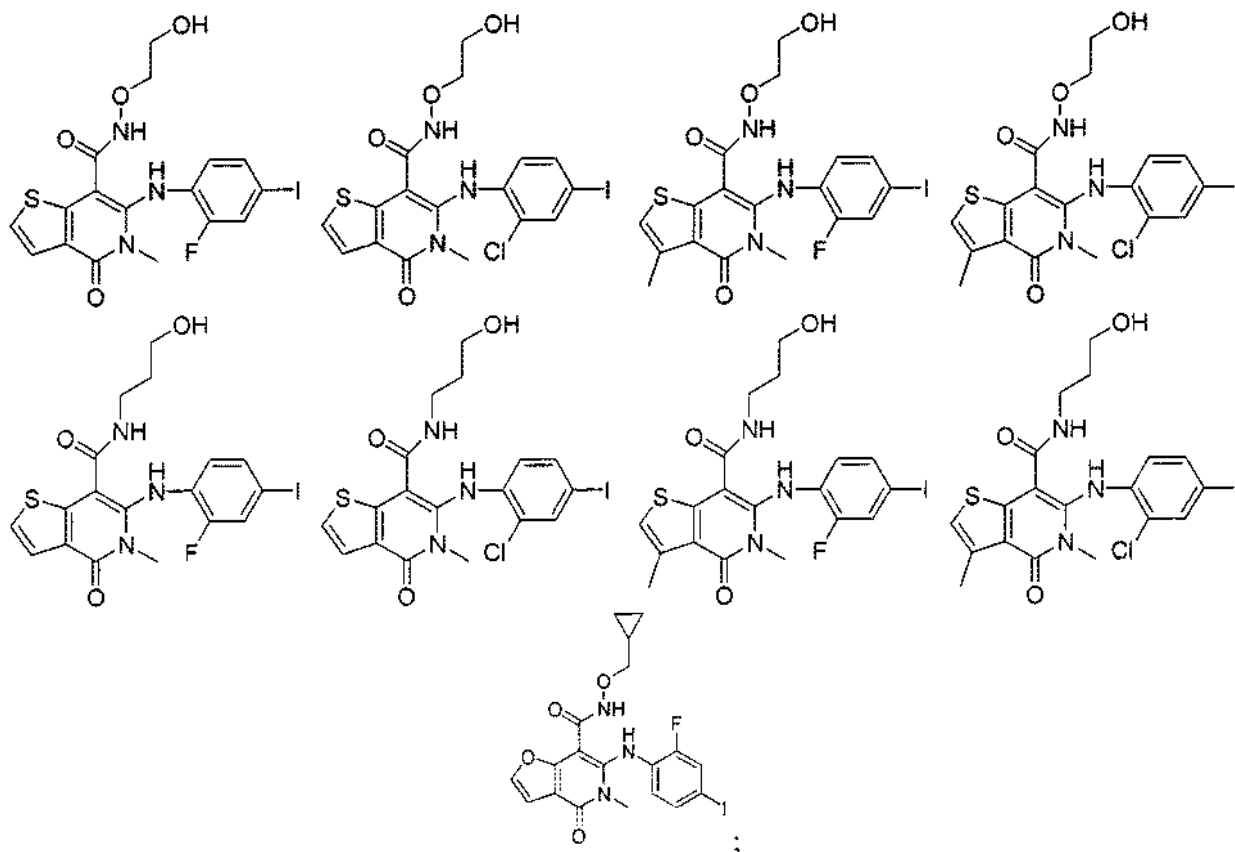


Fórmula II

en la que

- 5 X es O o S; y R^1 , R^2 , R^3 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} y R^{14} se definen como en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo- C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi- C_1-C_4 ; alcoxi- C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno e hidroxilo; y cicloalquilo- C_3-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo- C_1-C_4 ; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.
- 15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo- C_1-C_6 y alcoxi- C_1-C_6 , donde el alquilo- C_1-C_6 y alcoxi- C_1-C_6 están independientemente sin sustituir o sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno e hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.
- 20 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H o halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que uno de R^4 y R^8 es flúor o cloro, y R^6 es yodo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.
- 25 8. Un compuesto que se selecciona entre los siguientes





5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en un método para el tratamiento o profilaxis de un trastorno o enfermedad mediado por la enzima MEK seleccionado del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunes, ictus, isquemia, trastorno cardíaco, trastornos neurológicos, trastornos fibrogénicos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, trastornos hiperproliferativos que no son de cáncer, tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas, tumor maligno, reestenosis vascular, psoriasis, aterosclerosis, artritis reumatoide, artrosis, insuficiencia cardíaca, dolor crónico, dolor neuropático, queratoconjuntivitis seca, glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo abierto.

20

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en un método para el tratamiento o profilaxis de un trastorno proliferativo.

25 12. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11, donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad inflamatoria y un cáncer.

13. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno o enfermedad mediado por la enzima MEK seleccionado del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunes, ictus, isquemia, trastorno cardíaco, trastornos neurológicos, trastornos fibrogénicos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, trastornos hiperproliferativos que no son de cáncer, tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas, tumor maligno, reestenosis vascular, psoriasis, aterosclerosis, artritis reumatoide, artrosis, insuficiencia cardíaca, dolor crónico, dolor neuropático, queratoconjuntivitis seca, glaucoma de ángulo cerrado y glaucoma de ángulo abierto.

35

14. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o tautómero del mismo o una composición farmacéutica de la reivindicación 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno proliferativo.
- 5 15. El uso de la reivindicación 14, en donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad inflamatoria y un cáncer.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 0041994 A [0005]
- 10 • WO 0042022 A [0005]
- WO 0042029 A [0005]
- WO 0068201 A [0005]
- WO 0168619 A [0005]
- WO 0206213 A [0005]
- 15 • WO 03077914 A [0005]
- WO 05023251 A [0005]
- WO 05121142 A [0005]
- WO 07014011 A [0005]
- WO 07044084 A [0005]
- 20 • WO 07071951 A [0005]
- WO 07121481 A [0005]
- WO 07123939 A [0005]
- WO 08021389 A [0005]
- WO 08078086 A [0005]
- 25 • WO 08120004 A [0005]
- WO 08124085 A [0005]
- WO 09018233 A [0005]
- WO 09018238 A [0005]
- WO 09013462 A [0005]
- 30 • WO 09021887 A [0005]
- WO 09080523 A [0005]
- WO 09082687 A [0005]
- WO 09085983 A [0005]
- WO 09093008 A [0005]
- 35 • WO 09093009 A [0005]
- WO 09093013 A [0005]
- WO 09129938 A [0005]
- WO 09153554 A [0005]
- US 090124595 B [0005]
- 40 • US 090246198 B [0005]
- US 090275606 B [0005]
- WO 10003022 A [0005]
- WO 10003025 A [0005]
- WO 10051933 A [0005]
- 45 • WO 10051935A [0005]
- WO 2010003025 A1 [0145] [0162]
- WO 2008070758 A1 [0158]
- WO 2005054179 A [0160]
- WO 2005087779 A [0198]
- 50 • WO 2007044515 A [0341]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- **BLUME-JENSEN ; HUNTER.** *Nature*, 2001, vol. 411, 355-365 [0002]
- 55 • **FISCHER.** *Curr. 's Med. Chem.*, 2004, vol. 11, 1563 [0002]
- **DANCEY ; SAUSVILLE.** *Nature Rev. Drug Disc.*, 2003, vol. 2, 296 [0002]
- **STEELMAN et al.** *Leukemia*, 2004, vol. 18, 189-218 [0003]
- **STIREWALT et al.** *Blood*, 2001, vol. 97, 3589-95 [0003]
- **KOHL et al.** *Science*, 1993, vol. 260, 1834-1837 [0003]
- 60 • **MCCUBREY et al.** *Int J Oncol*, 1995, vol. 7, 295-310 [0003]
- **DAVIES, H et al.** *Nature*, 2002, vol. 417, 949954 [0003]
- **CHANG et al.** *Leukemia*, 2003, vol. 17, 1263-93 [0003]
- **SEEBOLT-LEOPOLD.** *Nature-Medicine*, 1999, vol. 5 (7), 810-816 [0004]
- **TRACHET et al.** *AACR*, 06 April 2002, 5426 [0004]
- 65 • **MILELLA.** *J. Clin. Invest.*, 2001, vol. 108 (6), 851-859 [0004]

- **CAREY ; SUNDBERG.** ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY. 2000, vol. A **[0033]**
- ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY. Plenum Press, 2001, vol. B **[0033]**
- VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY. Longman Scientific and Technical Ltd, 1991, 809-816 **[0036]**
- 5 • **HELLER.** *Acc. Chem. Res.*, 1990, vol. 23, 128 **[0036]**
- **GOODMAN ; GILMAN.** The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon **[0078]**
- Remington's, Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, **[0078]**
- **BERGE et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19 **[0087]**
- The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc-Graw-Hill, 1996 **[0097]**
- 10 • *Syn. Commun.*, 1995, vol. 25, 43-47 **[0104]**
- *Tetrahedron Letters*, 2006, vol. 47, 7607-7609 **[0164] [0255]**
- *J. Org. Chem.*, 1998, vol. 63, 7680-7686 **[0211]**
- *J. Chem. Soc., Pekin Trans. 1, Organic and Bio-organic Chemistry*, 1999, vol. 7, 765-776 **[0220]**
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, vol. 107, 2196-2198 **[0229]**
- 15 • *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2008, vol. 18 (6), 2206-2210 **[0238]**
- *Heterocycles*, 1998, vol. 48 ((5)), 853-860 **[0247]**
- *J. Org. Chem.*, 1988, vol. 53, 3457-3465 **[0272]**
- *J. Org. Chem.*, 1990, vol. 55, 2578-2580 **[0341]**