

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 517**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013 PCT/IB2013/051908**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13136249**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 13712929 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2834237**

54 Título: **Compuestos de heterociclilo como inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

14.03.2012 IN KO02882012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2018

73 Titular/es:

**LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire 3rd Floor Off Western Express
Highway Santacruz (East)
Mumbai 400 055, IN**

72 Inventor/es:

**DAVE, BHAVESH;
BANERJEE, RAKESH, KUMAR;
PHUKAN, SAMIRON;
KHOJE, ABHIJIT, DATTA;
HANGARGE, RAJKUMAR;
JADHAV, JITENDRA, SAMBHAJI;
PALLE, VENKATA, P. y
KAMBOJ, RAJENDER, KUMAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 684 517 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heterociclilo como inhibidores de MEK

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos anticancerosos, sus sales farmacéuticamente aceptables, combinaciones con medicamentos adecuados y composiciones farmacéuticas de los mismos que contienen uno o más de tales compuestos, y compuestos para uso en el tratamiento de diversos cánceres.

10

Antecedentes de la invención

Las células cancerosas poseen ciertas características que les permiten una ventaja de crecimiento. Estas incluyen seis alteraciones principales en la fisiología celular tales como autosuficiencia en señales de crecimiento, insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento, evasión de la apoptosis, potencial proliferativo indefinido, angiogénesis sostenida, invasión de tejidos y metástasis (Hanahan y Weinberg, Cell, 2000, vol. 100, 57-70). Estos cambios son provocados por la inestabilidad genómica y la inflamación que genera un microambiente propicio para el crecimiento tumoral. Además de los rasgos mencionados anteriormente, la reprogramación del metabolismo energético celular y la evasión de la destrucción inmune también se ha observado en la mayoría de los cánceres.

20

La supervivencia mejorada en células cancerosas se potencia adicionalmente por la presencia de rutas de señalización activadas en forma aberrante. Se sabe que una gran mayoría de los cánceres tienen mutaciones en las cascadas de señalización del factor de crecimiento que conducen a la activación constitutiva de estas rutas. Tales activaciones constitutivas se han observado en receptores del factor de crecimiento que incluyen, pero no se limitan a, el receptor del factor de crecimiento epidérmico - EGFR, el receptor del factor de crecimiento fibroblástico - FGFR, el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos - HGFR, etc. Además, se han informado mutaciones activadoras en ciertos receptores así como no receptores tirosina quinasa que incluyen, pero no se limitan a, el receptor tirosina quinasa MET, tirosina quinasa EGFR, tirosina quinasa Bcr-Abl, tirosina quinasa Src, etc. La activación de Ser-Thr quinasa tales como Ras y lípido quinasa tales como PI3-quinasa también conduce a la oncogénesis. La activación crónica de la señalización asociada al factor de crecimiento / citoquina / hormona conduce a la activación de componentes inmediatamente secuencia abajo tales como Src, Ras, PI3-quinasa, etc. Estas quinasa activan adicionalmente efectores tales como MEK, ERK, AKT, que finalmente conducen a la activación de factores de transcripción que dotan a las células de un alto potencial proliferativo, supervivencia mejorada, subversión de rutas metabólicas e inhibición de la apoptosis. (Hanahan y Weinberg, Cell, 2000, Vol. 100, 57 - 70; Hanahan y Weinberg Cell 2011, Vol. 144, 646 - 674).

25

30

35

La MEK quinasa (proteína quinasa quinasa activada por mitógeno (MAPKK)) es un componente importante de la ruta de supervivencia celular Ras-RAF-MEK-ERK. La ruta de Ras se activa mediante la unión de factores de crecimiento, citoquinas y hormonas a sus receptores afines. Sin embargo, en las células cancerosas, esta ruta se activa constitutivamente y conduce a una mayor supervivencia de las células cancerosas, proliferación celular, angiogénesis y metástasis. Los tumores que muestran activación constitutiva de la Ras o la MEK quinasa incluyen, pero no se limitan a, los del colon, páncreas, mama, cerebro, ovario, pulmón y piel (Sebolt-Leopold y Herrera, Nat. Rev. Cancer 2004, 4). 937 - 947; Fukazawa et al., Mol. Cancer Ther. 2002, Vol. 1, 303 - 309). La activación de Ras (debido a la señalización secuencia arriba o como resultado de la activación de mutaciones puntuales en el oncogén Ras) conduce a la fosforilación y activación de la Raf quinasa que a su vez fosforila y activa la MEK quinasa. La MEK1/2 quinasa fosforila y activa la ERK1/2 quinasa (también denominada MAP quinasa) que fosforila y regula aún más la función de proteínas tales como Mcl-1, Bim y Bad que están implicadas en la supervivencia celular y la apoptosis. Por lo tanto, la activación de esta cascada mediada por fosforilación conduce a una proliferación celular potenciada, supervivencia celular, menor muerte celular que son necesarias para la iniciación y mantenimiento del fenotipo tumorigénico (Curr. Opin. Invest. Drugs, 2008, 9, 614).

40

45

50

La cascada Ras-Raf-MEK-ERK juega un papel fundamental en la supervivencia y proliferación de células cancerosas. Como tal, la inhibición de esta ruta a cualquiera de estos niveles conduciría a la inhibición del crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células cancerígenas. De hecho, ya se ha informado que la inhibición de Ras o Raf conduce a la inhibición del crecimiento tumoral tanto en modelos animales como en pacientes con cáncer. Sin embargo, el éxito con estos inhibidores se ha limitado a solo ciertos tipos de cánceres (por ejemplo, Sorafenib que inhibe Raf quinasa ha sido aprobado para carcinoma de células renales). Por lo tanto, la inhibición de MEK es un enfoque novedoso para controlar esta ruta en las células cancerosas. Además, la posibilidad de diseñar inhibidores alostéricos también permite una selectividad mejorada que es crucial para disminuir los efectos tóxicos asociados con los inhibidores de quinasa.

55

60

La ruta MEK-ERK se activa en numerosas condiciones inflamatorias (Kyriakis y Avruch, 1996, Vol. 271, No. 40, páginas 24313-24316; Hammaker et al., J. Immunol. 2004, 172, 1612-1618), incluida la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la EPOC. MEK regula la biosíntesis de las citoquinas inflamatorias TNF, IL-6 e IL-1. Se ha demostrado que los inhibidores de MEK interfieren con la producción/secreción de estas citoquinas.

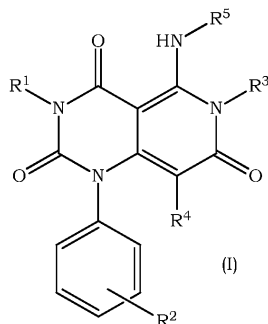
65

Array BioPharma ha desarrollado un inhibidor de MEK de primera clase (ARRY 438162) y ha iniciado ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide (RA).

5 Las solicitudes de patente internacional WO/2003/053960, WO/2005/023251, WO/2005/121142, WO/2005/051906, WO/2010/121646 describen inhibidores de MEK.

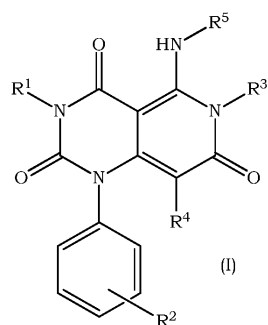
Breve resumen de la invención

10 La presente invención proporciona compuestos anticancerosos de fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, combinaciones con medicamentos adecuados y composiciones farmacéuticas de los mismos y compuestos de fórmula general (I) para uso en el tratamiento de diversos cánceres.



15 en la que, R¹-R⁵ se describen en detalle a continuación.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula general I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, sus combinaciones con un medicamento adecuado y su composición farmacéutica,



20

en la que:

25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquínilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

30 R² se selecciona del grupo que consiste en -(C(R^c))(R^d)_mC(=O)-N(R⁶)R⁷, -C(=O)N(R⁸)R⁹ y -O-(C(R^c))(R^d)_m-C(=O)-N(R⁶)R⁷;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

35 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R⁵ es arilo sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de R^a y R^b;

40 R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; o R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, o R^8 y R^9 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

5 con la condición de que tanto R^8 como R^9 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y

cuando R^8 y R^9 no forman parte de un heterociclo formado junto con el nitrógeno al que están unidos, al menos uno de los R^8 y R^9 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 R^a y R^b se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo;

R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alquilo sustituido o no sustituido; o R^c y R^d tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

adicionalmente en la que:

20 cuando el grupo alquilo o grupo alqueno está sustituido, el grupo alquilo o grupo alqueno está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-OR^{10a}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo, y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo;

25 cuando el grupo cicloalquilo o el grupo cicloalqueno está sustituido, el grupo cicloalquilo o cicloalqueno está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, y $-N(H)C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo, y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo;

30 cuando el grupo arilo está sustituido, el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, $-O$ -alquilo, $-O$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)alquilo$, $-N(H)alquilo$, $-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)C(=O)alquilo$, $-N(H)C(=O)alquilo$, $-C(=O)N(alquilo)alquilo$, $-C(=O)N(H)alquilo$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alquilo)alquilo$, $-SO_2N(H)alquilo$, $-SO_2NH_2$, $-NH-SO_2$ -alquilo, y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo;

35 cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, $-O$ -alquilo, O -perhaloalquilo, $-N(alquilo)alquilo$, $-N(H)alquilo$, $-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)C(=O)alquilo$, $-N(H)C(=O)alquilo$, $-C(=O)N(alquilo)alquilo$, $-C(=O)N(H)alquilo$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alquilo)alquilo$, $alquilo-SO_2N(H)$, $-SO_2NH_2$, $alquilo-NH-SO_2$, y cicloalquilo $-NH-SO_2$;

40 cuando el grupo heterociclilo está sustituido, el grupo heterociclilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cuando la heterocíclico grupo está sustituido en un carbono del anillo del 'heterociclo', los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, oxo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{10b}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alquilo)R^{10}$; cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un nitrógeno del anillo del 'heterociclo', los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo; cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un azufre del anillo del "heterociclo", el azufre está sustituido con 1 o 2 grupos oxo;

45 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

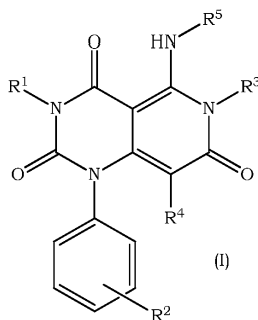
R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

60 R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

65 Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de MEK y muestran un efecto de regresión tumoral con efectos secundarios prometedoramente menores.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos heteroarilo de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus combinaciones con medicamentos adecuados y composiciones farmacéuticas de los mismos. La presente invención también se refiere a procesos de preparación de los compuestos y compuestos de fórmula I para uso en métodos de tratamiento. Los compuestos son de fórmula (I) a continuación:



10 en la que:

15 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en $-(C(R^c))(R^d))_m-C(=O)-N(R^6)R^7$, $-C(=O)-N(R^8)R^9$, y $-O-(C(R^c)(R^d))_m-C(=O)-N(R^6)R^7$;

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

25 R^5 es arilo sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en R^a y R^b ;

30 R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; o R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

35 R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido, o R^8 y R^9 tomados junto con el nitrógeno a la que están unidos forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

con la condición de que tanto R^8 como R^9 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y cuando R^8 y R^9 no son parte de un heterociclo formado junto con el nitrógeno al que están unidos, al menos uno de los R^8 y R^9 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;

40 R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo;

R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alquilo sustituido o no sustituido; o R^c y R^d tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

45 m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

50 Cuando el grupo alquilo o grupo alquenilo está sustituido, el grupo alquilo o grupo alquenilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-OR^{10b}$, $-C(=O)N$ (alquilo) R^{10} , $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N$ (alquilo) R^{10} , $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $N(H)C(=O)N$ (alquilo) R^{10} , $-NH-SO_2$ -alquilo y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo.

55 Cuando el grupo cicloalquilo o el grupo cicloalquenilo está sustituido, el grupo cicloalquilo o el grupo cicloalquenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno,

nitro, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, y $-N(H)C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo.

5 Cuando el grupo arilo está sustituido, el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, $-O$ -alquilo, $-O$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)alquilo$, $-N(H)alquilo$, $-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)C(=O)alquilo$, $-N(H)C(=O)alquilo$, $-C(=O)N(alquilo)alquilo$, $-C(=O)N(H)alquilo$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alquilo)alquilo$, $-SO_2N(H)alquilo$, $-SO_2NH_2$, $-NH-SO_2$ -alquilo y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo.

10 Cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, $-O$ -alquilo, O -perhaloalquilo, $-N(alquilo)alquilo$, $-N(H)alquilo$, $-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)C(=O)alquilo$, $-N(H)C(=O)alquilo$, $-C(=O)N(alquilo)alquilo$, $-C(=O)N(H)alquilo$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alquilo)alquilo$, $-SO_2N(H)alquilo$, $-SO_2NH_2$, $-NH-SO_2$ -alquilo y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo.

20 Cuando el grupo heterociclilo está sustituido, el grupo heterociclilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes. Cuando los sustituyentes están en un carbono del anillo del 'heterociclo', los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, oxo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{10b}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, y $-N(H)C(=O)N(alquilo)R^{10}$. Cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un nitrógeno del anillo del 'heterociclo', los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo. Cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un azufre del anillo del 'heterociclo', el azufre está sustituido con 1 o 2 grupos oxo.

30 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

35 R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

En ciertas realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido.

40 En otras realizaciones, R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, alilo, difluorometilo, ciclopropilo, 3-oxetanilo, $-CH_2COOC_2H_5$, $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$, y $-C_2H_4OH$.

En ciertas realizaciones, R^3 y R^4 son alquilo sustituido o no sustituido.

45 En otras realizaciones, R^3 y R^4 son metilo.

En ciertas realizaciones, R^5 es fenilo sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de R^a y R^b .

50 B En ciertas realizaciones, R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.

En otras realizaciones, R^a y R^b son independientemente flúor o yodo.

55 En ciertas realizaciones, R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, halógeno e hidroxilo, o R^c y R^d tomados en conjunto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido o no sustituido.

60 En otras realizaciones, R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor e hidroxilo; o R^c y R^d tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, m es 1 o 2.

En ciertas realizaciones, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; o R^6 y R^7 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido.

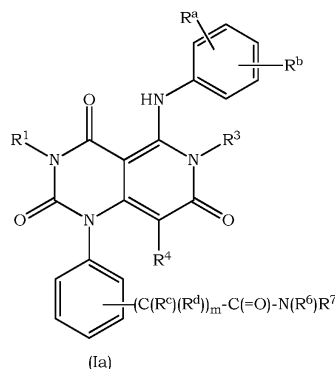
5 En otras realizaciones, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilo y 3-oxetano; o R^6 y R^7 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman azetidino o 3-hidroxiazetidino.

10 En ciertas realizaciones, R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, o R^8 y R^9 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido; con la condición de que tanto R^8 como R^9 no sean hidrógeno al mismo tiempo, y cuando R^8 y R^9 no forman parte de un heterociclo formado junto con el nitrógeno al que están unidos, al menos uno de R^8 y R^9 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

15 En otras realizaciones, R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con $-C(=O)NH_2$ o

20 $-CH_2OH$, 3-oxetano, tetrahydrofuran-3-ilo y tetrahydro-2H-pirano, o R^8 y R^9 junto con el nitrógeno al que están unidos forman 1,1-dioxidotiazolidino, 1,1-dioxidotiormolinilo, morfolinilo, azetidino, 1-pirrolidino, piperazino, 4-metilpiperazino, 3-hidroxipirrolidino o 4-hidroxipiperidino; con la condición de que tanto R^8 como R^9 no sean hidrógeno al mismo tiempo, y cuando R^8 y R^9 no forman parte de un heterociclo formado junto con el nitrógeno al que están unidos, al menos uno de R^8 y R^9 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

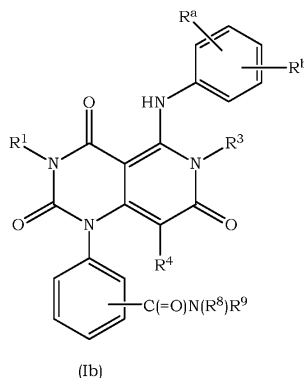
25 En una realización, la presente invención es un compuesto de fórmula la:



30 en la que:

R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d y 'm' son como se define en la fórmula (I).

35 En otra realización, la presente invención es un compuesto de fórmula (Ib):

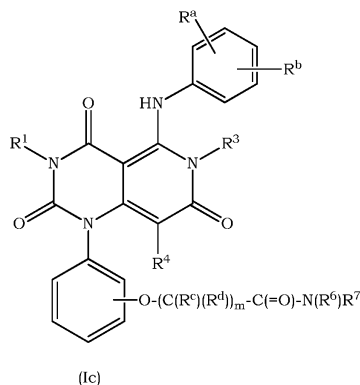


en la que:

40 R^1 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{1a} y R^b son como se define en la fórmula (I); con la condición de que tanto R^8 como R^9 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo, y al menos uno de R^8 y R^9 se selecciona del grupo que consiste en arilo

sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido; o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido.

5 En otra realización, la presente invención es un compuesto de fórmula (Ic):



10 en la que: R¹, R³, R⁴, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, R^d y 'm' son como se define en la fórmula (I).

Los términos generales usados en cualquiera de las fórmulas de la presente memoria pueden definirse de la siguiente manera; sin embargo, el significado indicado no debe interpretarse como una limitación del alcance del término mismo.

15 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, significa una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, el grupo alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, el grupo alquilo contiene hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, y n-hexilo

20 El término "alqueno", como se usa en la presente memoria, significa un grupo "alquilo" como se definió anteriormente que contiene de 2 a 20 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitarse a, pent-2-enilo, hex-3-enilo, alilo, vinilo y similares.

25 Cuando los grupos alquilo o alqueno son grupos alquilo o alqueno sustituidos, los grupos alquilo o alqueno están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR^{10b}, -SO₂R^{10a}, -C(=O)R^{10a}, -C(=O)OR^{10a}, -OC(=O)R^{10a}, -C(=O)N(H)R¹⁰, -C(=O)N(alquilo)R¹⁰, -N(H)C(=O)R^{10a}, -N(H)R¹⁰, -N(alquilo)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(H)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(alquilo)R¹⁰, -NH-SO₂-alquilo y -NH-SO₂-cicloalquilo; donde, R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo; R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

35 El término "haloalquilo" significa alquilo, según el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno, donde los grupos alquilo son como se definieron anteriormente. El término "halo" se usa en este documento indistintamente con el término "halógeno" y significa F, Cl, Br o I. Ejemplos de "haloalquilo" incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4-difluorociclohexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y similares. El término grupo "perhaloalquilo" se definió aquí anteriormente en donde todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos con halógeno, ejemplificado por trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

45 El término "hidroxialquilo" significa alquilo, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos hidroxilo, donde los grupos alquilo son como se han definido anteriormente. El término "hidroxi" como se usa en la presente memoria significa "-OH". Los ejemplos de "hidroxialquilo" incluyen, pero sin limitarse a, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH y similares.

50 El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 3 a 14 átomos de carbono, preferiblemente un anillo cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillo bicíclico incluyen un sistema de anillo monocíclico condensado a través de un enlace con otro sistema cíclico que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los anillos bicíclicos también incluyen sistemas espirocíclicos en los que el segundo

anillo forma un anillo en un único átomo de carbono. Los sistemas de anillo bicíclico también se ejemplifican mediante un sistema de anillo monocíclico en puente en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alquileo. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[3.2.0]heptanos, octahidro-1H-indeno, espiro[2,5]octano, espiro[4,5]decano, espiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,1'-ciclopentano], hexahidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-pentaleno]. Los sistemas de anillos tricíclicos son los sistemas en los que los sistemas bicíclicos que se describen forman adicionalmente un anillo con un tercer anillo, que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los sistemas de anillo tricíclico también se ejemplifican por un sistema de anillo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un enlace o un puente de alquileo. Los ejemplos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, aunque sin limitación, triciclo[3.3.1.0^{3,7}] nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}] decano (adamantano).

El término "cicloalqueno", como se usa en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente que contiene al menos un doble enlace.

Cuando los grupos cicloalquilo o cicloalqueno son grupos cicloalquilo sustituido o cicloalqueno sustituido, los grupos cicloalquilo y cicloalqueno están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR^{10b}, -SO₂R^{10a}, -C(=O)R^{10a}, -C(=O)OR^{10a}, -OC(=O)R^{10a}, -C(=O)N(H)R¹⁰, -C(=O)N(alquilo)R¹⁰, -N(H)C(=O)R^{10a}, -N(H)R¹⁰, -N(alquilo)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(H)R¹⁰, -N(H)C(=O)N(alquilo)R¹⁰, -NH-SO₂-alquilo y -NH-SO₂-cicloalquilo; donde, R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo; R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno y similares. El grupo arilo también incluye hidrocarburos aromáticos bicíclicos y tricíclicos parcialmente saturados tales como tetrahidronaftaleno.

Cuando el grupo arilo es un grupo arilo sustituido, el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -NH-SO₂-alquilo y -NH-SO₂-cicloalquilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados de O, N o S, y los átomos del resto del anillo son carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique lo contrario), en donde al menos un anillo en el sistema de anillo es aromático. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolizino, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, y benzo(b)tienilo, 2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c]isoxazolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzotien-4-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo y similares.

Cuando el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo sustituido, el grupo heteroarilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, -O-alquilo, O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -NH-SO₂-alquilo y -NH-SO₂-cicloalquilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en la presente memoria, significa un grupo 'cicloalquilo' en el que uno o más de los átomos de carbono se reemplazan por -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -N(R^m)-, -Si(R^m)Rⁿ-, donde, R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo. El heterociclo puede estar conectado a la porción molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo. Los ejemplos de heterociclo

monocíclico incluyen, pero sin limitarse a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditioalano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolina sulfona), tiopirano y tritiano. Los ejemplos de heterociclo bicíclico incluyen, pero sin limitarse a, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditioililo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotieno, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El término heterociclo también incluye sistemas heterocíclicos puente tales como azabiciclo[3.2.1]octano, azabiciclo[3.3.1]nonano y similares.

Cuando el grupo heterocíclico está sustituido, puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo o en un heteroátomo del anillo. Cuando se sustituye en un átomo de carbono del anillo, está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en de halógeno, nitrógeno, ciano, oxo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, $-OR^{10b}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(\text{alquilo})R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(\text{alquilo})R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, y $-N(H)C(=O)N(\text{alquilo})R^{10}$. Cuando el grupo 'heterocíclico' está sustituido en un nitrógeno del anillo, está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $C(=O)OR^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(\text{alquilo})R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo. Cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un azufre del anillo del 'heterociclo', está sustituido con 1 o 2 grupos oxo.

El término 'oxo' significa un oxígeno divalente ($=O$) unido al grupo parental. Por ejemplo, oxo unido a carbono forma un carbonilo, oxo sustituido en ciclohexano forma una ciclohexanona y similares.

El término "con forma de anillo" significa que el sistema de anillo bajo consideración está enlazado con otro anillo en un átomo de carbono del sistema cíclico o a través de un enlace del sistema cíclico como en el caso de los sistemas de anillos fusionados o espiro.

El término 'puenteado' significa que el sistema de anillo en consideración contiene un puente de alqueno que tiene de 1 a 4 unidades de metileno que unen dos átomos del anillo no adyacentes.

Debe entenderse que las fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) abarcan estructuralmente todos los estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables que se pueden contemplar a partir de la estructura química de los géneros descritos en este documento.

Un compuesto, sus estereoisómeros, racematos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se describió anteriormente en la presente memoria, en donde el compuesto de fórmula general I, (Ia), (Ib) y (Ic) se puede seleccionar del grupo que consiste en:

3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 1)

N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 2)

1-(3-(azetidino-1-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 3)

N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 4)

2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)-N-metilacetamida (Compuesto 5)

N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 6)

5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(morfolino-4-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 7)

1-(3-(1,1-dioxidotiomorfolino-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 8)

2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-metilpropanamida (Compuesto 9)

- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro pirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 10)
- 5 N-(1-carbamoilciclopropil)-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)benzamida (Compuesto 12)
- 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida (Compuesto 13)
- 10 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 14)
- 15 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)-N-metilpropanamida (Compuesto 15)
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 16)
- 20 1-(3-(1,1-dioxidotiazolidin-3-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 17)
- 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 18)
- 25 N-ciclopropil-3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)propanamida (Compuesto 19)
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenoxi)-2-metilpropanamida (Compuesto 20)
- 30 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 21)
- 35 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 22)
- 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(piperazin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 23)
- 40 1-(3-(azetidín-1-carbonil)fenil)-3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 24)
- N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 25)
- 45 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)acetamida (Compuesto 26)
- 3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 27)
- 50 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)-2-metilpropanamida (Compuesto 28)
- 55 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 29)
- 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)-N-(oxetan-3-il)acetamida (Compuesto 31)
- 60 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 32)
- 65 3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(3-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 33)

- 3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 34)
- 5 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 35)
- 3-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-metilpropanamida (Compuesto 36)
- 10 N-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 37)
- 3-ciclopropil-1-(3-(1,1-dioxidotiazolidin-3-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 38)
- 15 3-ciclopropil-1-(3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 39)
- N-ciclopropil-3-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 40)
- 20 N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 41)
- 25 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 42)
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-metilpropanamida (Compuesto 43)
- 30 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 44)
- 2,2-difluoro-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 45)
- 35 1-(3-(2-(azetidín-1-il)-2-oxoetil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 46)
- 40 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 47)
- 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(3-(2-(3-hidroxiacetidín-1-il)-2-oxoetil)fenil)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 48)
- 45 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(oxetan-3-il)benzamida (Compuesto 49)
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-(oxetan-3-il)acetamida (Compuesto 50)
- 50 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida (Compuesto 51)
- 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida (Compuesto 52)
- 55 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)benzamida (Compuesto 53)
- 60 N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 54)
- N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxi)etil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 55)
- 65

- 1-(3-(azetidín-1-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidín-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 56)
- 5 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 57)
- N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 58)
- 10 N-ciclopropil-2-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 59)
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenoxi)-N-metilacetamida (Compuesto 60)
- 15 3-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 61)
- N-ciclopropil-3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 62)
- 20 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-1-(3-(morfolín-4-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidín-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 63)
- 25 2-(1-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-3(4H)-il)acetato de etilo (Compuesto 64)
- 1-(3-(1,1-dioxidotiormorfolín-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidín-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 65)
- 30 1-(3-(1,1-dioxidotiormorfolín-4-carbonil)fenil)-3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidín-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 66)
- 2-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 67)
- 35 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 68)
- N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-isopropil-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 69)
- 40 3-(3-allyl-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)-N-ciclopropilbenzamida (Compuesto 70)
- 45 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-3-(oxetan-3-il)-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 71)
- N-ciclopropil-3-(3-(difluorometil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 72)
- 50 N-ciclopropil-3-(3-(2,3-dihidroxipropil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 73)
- 55 Ácido 2-(1-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-3(4H)-il)acético (Compuesto 74)
- (R)-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 75)
- 60 (S)-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 76)
- 1-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidín-1(2H)-il)fenil)ciclopropanecarboxamida (Compuesto 77)
- 65

1-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)ciclopropanecarboxamida (Compuesto 78) y

5 1-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)ciclopropanecarboxamida (Compuesto 79).

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 La presente descripción también proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la inhibición de enzimas MEK, en donde dicho compuesto está presente en una cantidad suficiente para inhibir dicha enzima. La enzima inhibida es MEK quinasa, que se produce dentro de la célula.

15 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, sus formas tautómeras, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por MEK en un individuo que padece dicho trastorno en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. El tratamiento también se puede combinar con una terapia adicional como radioterapia, quimioterapia o una combinación de los mismos.

20 Los trastornos mediados por MEK, como se indicó anteriormente, incluyen enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunes, accidente cerebrovascular, isquemia, trastorno cardíaco, trastornos neurológicos, trastornos fibrogenéticos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas y enfermedades malignas.

25 La invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, sus formas tautómeras, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo que lo necesita, en donde dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. La enfermedad proliferativa incluye cáncer, psoriasis, reestenosis, enfermedad autoinmune o aterosclerosis.

30 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad inflamatoria en un individuo que lo necesita, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. La enfermedad inflamatoria incluye artritis reumatoide o esclerosis múltiple.

35 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la degradación, inhibición del crecimiento o muerte de células cancerosas, en donde dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, sus formas tautómeras, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en la inhibición del aumento del tamaño tumoral, reducción del tamaño de un tumor, reducción de la proliferación tumoral o prevención de la proliferación tumoral en un individuo que lo necesita, en donde dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz.

40 La ruta MEK-ERK se activa en numerosas condiciones inflamatorias (Kyriakis y Avruch 1996, Vol. 271, No. 40, páginas 24313-24316; Hammaker et al., J Immunol 2004; 172; 1612-1618), incluida la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la EPOC.

45 La presente invención describe los inhibidores de MEK quinasa para su uso en el tratamiento de trastornos que son provocados por hiperactivación, activación anormal, activación constitutiva, mutación de ganancia de función de la MEK quinasa y/o sus quinasas sustrato que incluyen pero no están limitadas a ERK. Tales trastornos abarcan trastornos hiperproliferativos que incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, queloides, hiperplasia de la piel, hiperplasia prostática benigna (BPH), tumores sólidos tales como cánceres del tracto respiratorio (que incluyen, entre otros, carcinomas de pulmón de células pequeñas y no pequeñas), de cerebro (incluidos, entre otros, glioma, meduloblastoma, ependimoma, tumores neuroectodérmicos y pineales), de mama (incluidos, entre otros, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal y lobular *in situ*), de órganos reproductores (incluidos, entre otros, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer vulvar y sarcoma del útero), del tracto digestivo (incluidos, entre otros, cánceres de esófago, colon, colorrectal, gástrico, vesícula biliar, pancreático, rectal, anal, intestino delgado y de glándulas salivales), de tracto urinario (incluyendo, entre otros, cánceres de vejiga, uréter, riñón, renal, uretra y renal papilar), de ojos (incluidos, entre otros, melanoma intraocular y retinoblastoma), de hígado (incluidos, entre otros, carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma), de piel (incluidos, entre otros, melanoma, carcinoma de células escamosas,

- 5 sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel, cáncer de piel no melanoma), de cabeza y cuello (incluidos, entre otros, cáncer laríngeo, nasofaríngeo, hipofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labio y cavidad oral y cáncer de células escamosas), de tiroides, paratiroides y sus metástasis. Los trastornos hiperproliferativos también incluyen, leucemias (que incluyen pero no se limitan a, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas), sarcomas (incluidos, entre otros, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, linfosarcoma, rhabdomyosarcoma) y linfomas (incluidos, entre otros, el linfoma no Hodgkin, el linfoma relacionado con el SIDA, el linfoma cutáneo de células T, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y el linfoma del sistema nervioso central).
- 10 La presente invención describe los inhibidores de la MEK quinasa para uso en el tratamiento de ciertos trastornos que implican la regulación aberrante de la actividad quinasa extracelular mitógena que incluye, pero no se limita a, hepatomegalia, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, diabetes, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, choque séptico o asma.
- 15 La presente invención describe los inhibidores de MEK quinasa para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la angiogénesis aberrante, anormal y/o excesiva. Dichos trastornos asociados con angiogénesis incluyen, pero no se limitan a, crecimiento tumoral y metástasis, oclusión isquémica de la vena retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular, glaucoma neovascular, psoriasis, inflamación, artritis reumatoide, reestenosis de injerto vascular, reestenosis y reestenosis dentro de la cánula luminal.
- 20 Los compuestos mencionados en esta invención pueden usarse como un agente terapéutico único (solo) o en combinación con otros agentes activos, que incluyen agentes quimioterapéuticos y agentes antiinflamatorios. Tales combinaciones incluyen, pero no se limitan a, la combinación de inhibidores de MEK quinasa con agentes antimetabólicos, agentes antiangiogénicos, agentes alquilantes, agentes antihiperproliferativos, antimetabolitos, agentes intercaladores de ADN, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de quinastas, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores enzimáticos, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.
- 25 El término 'temperatura ambiente' indica cualquier temperatura que oscila entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 40°C, excepto que se especifique lo contrario en la memoria descriptiva.
- 30 Los compuestos intermedios y los compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma pura de una manera ya conocida, por ejemplo, destilando el disolvente al vacío y recristalizando el residuo obtenido a partir de un disolvente adecuado, tal como pentano, éter dietílico, éter isopropílico, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones o someterlo a uno de los métodos de purificación, tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) sobre un material de soporte adecuado tal como alúmina o gel de sílice usando eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. El método de LC-MS preparativa también se usa para la purificación de moléculas descritas en la presente memoria.
- 35 Las sales del compuesto de fórmula I se pueden obtener disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que luego se trató con el ácido o base deseado como se describe en Berge SM et al. "Pharmaceutical Salts, un artículo en revisión en el Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 66, páginas 1-19 (1977)" y en el manual de propiedades de sales farmacéuticas, selección y uso de PH Einrich Stahland Camille G. Wermuth, Wiley-VCH (2002). Las listas de sales adecuadas también se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, decimooctava ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, y en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Por ejemplo, la sal puede ser de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) o amonio.
- 40 El compuesto de la invención o una composición del mismo se puede administrar potencialmente como una sal de adición de ácido, de base neutralizada farmacéuticamente aceptable, formada por reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o por reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La conversión a una sal se lleva a cabo por tratamiento del compuesto base con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado. Típicamente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol y similares, y el ácido se agrega en un disolvente similar. La mezcla se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre 0°C y 50°C). La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.
- 50 Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden prepararse mediante síntesis estereoespecífica o resolución del compuesto racémico usando un agente formador de amina, ácido o complejo ópticamente activo, y separando la sal/complejo diastereomérico mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía en columna.
- 60
- 65

Los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden existir en formas tautómeras, tales como tautómeros ceto-enol. Dichas formas tautómeras se contemplan como un objetivo de esta invención y tales tautómeros pueden estar en equilibrio o predominar en una de las formas.

5 Los profármacos se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado con un agente formador de derivado adecuado. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden convertirse en ésteres por tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un catalizador. Los ejemplos de porciones de profármaco escindibles en alcohol incluyen porciones de éster de alquilo inferior ramificadas o no ramificadas, sustituidas o no sustituidas, por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de alquilo inferior de dialquilamino inferior, por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo, ésteres de alquilo inferior de acilamino, ésteres alquilo inferior de aciloxilo (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo, por ejemplo, éster de fenilo, ésteres de aril-alquilo inferior, por ejemplo, éster de bencilo, sustituido o no sustituido, por ejemplo, con sustituyentes metilo, halo o metoxi arilo y ésteres de aril-alquilo inferior, amidas, amidas de alquilo inferior, amidas de dialquilo inferior e hidroxilo amidas.

15 El término "profármaco" denota un derivado de un compuesto, cuyo derivado, cuando se administra a animales de sangre caliente, por ejemplo, humanos, se convierte en el compuesto (fármaco). La escisión hidrolítica enzimática y/o química de los compuestos de la presente invención ocurre de tal manera que se libera la forma probada del fármaco (fármaco de ácido carboxílico parental), y la porción o porciones separadas permanecen no tóxicas o se metabolizan de modo que se producen los productos metabólicos no tóxicos. Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede esterificarse, por ejemplo, con un grupo metilo o un grupo etilo para producir un éster. Cuando se administra un éster a un sujeto, el éster se escinde, enzimáticamente o no enzimáticamente, de manera reductiva, oxidativa o hidrolítica, para revelar el grupo aniónico. Un grupo aniónico se puede esterificar con porciones (por ejemplo, ésteres de aciloximetilo) que se escinden para revelar un compuesto intermedio que posteriormente se descompone para producir el compuesto activo.

20 Los inhibidores mencionados en la presente invención se pueden combinar con agentes antiinflamatorios o agentes que muestran beneficio terapéutico para afecciones que incluyen, pero no se limitan a, hepatomegalia, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, diabetes, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, choque séptico o asma, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, degeneración macular, glaucoma neovascular, psoriasis, inflamación, artritis reumatoide, reestenosis, reestenosis dentro de la cánula luminal y reestenosis del injerto vascular.

35 El término "actividad quinasa aberrante" se refiere a cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de tal actividad quinasa aberrante incluyen, pero no se limitan a, sobreexpresión del gen o polipéptido, amplificación génica, mutaciones que producen actividad quinasa constitutivamente activa o hiperactiva, mutaciones génicas, eliminaciones, sustituciones, adiciones y similares.

40 Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se definió anteriormente, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables usuales y similares.

45 El vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable es preferiblemente uno que es químicamente inerte para el compuesto de la invención y uno que no tiene efectos secundarios o toxicidad perjudiciales bajo las condiciones de uso. Dichos vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina (por ejemplo, solución salina al 0,9%), Cremophor EL (que es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno disponible a través de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (por ejemplo, 5% de Cremophor EL / 5% de etanol / 90% de solución salina, 10% de Cremophor EL / 90% de solución salina, o 50% de Cremophor EL / 50% de etanol), propilenglicol (por ejemplo, 40% de propilenglicol / 10% de etanol / 50% de agua), polietilenglicol (por ejemplo, 40% de PEG 400/60% de solución salina) y alcohol (por ejemplo, 40% de etanol / 60% de agua). Un vehículo farmacéutico preferido es polietilenglicol, tal como PEG 400, y particularmente una composición que comprende 40% de PEG 400 y 60% de agua o solución salina. La elección del portador se determinará en parte por el compuesto particular elegido, así como por el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

55 Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, rectal y vaginal son meramente ejemplos y no son de ninguna manera limitantes.

60 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intradérmica, intratecal o intramuscular. Por tanto, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una solución del compuesto de la invención disuelta o suspendida en un vehículo aceptable adecuado para administración parenteral, que incluye soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas.

65

En general, los requisitos para los portadores farmacéuticos eficaces para las composiciones parenterales son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Filadelfia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238 - 250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986). Dichas composiciones incluyen soluciones que contienen antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido estéril o una mezcla de líquidos, que incluye agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol (por ejemplo en aplicaciones tópicas), o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerol cetales, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales y sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen aceite de maní, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Los jabones adecuados para usar en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metales alcalinos, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio y haluros de alquilpiridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polipropileno y polioxietileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil-P-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales típicamente contendrán de aproximadamente 0,5% o menos a aproximadamente 25% o más en peso de un compuesto de la invención en solución. Se pueden usar conservantes y reguladores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones variará típicamente desde aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilén sorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, tal como ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar suspensiones y soluciones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Las formulaciones tópicas, que incluyen aquellas que son útiles para la liberación transdérmica del fármaco, son bien conocidas por los expertos en la técnica y son adecuadas en el contexto de la presente invención para la aplicación a la piel.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, bolsitas, comprimidos, grageas y pastillas, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de la invención, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsulas pueden ser del tipo de gelatina ordinaria de cubierta dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimidos pueden incluir una o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes reguladores, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de grageas pueden comprender el ingrediente compuesto en un saborizante, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles y similares que contienen, además del compuesto de la invención, excipientes tales como los conocidos en la técnica.

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede preparar en formulaciones de aerosol para administrar por inhalación. Un compuesto o epímero de la invención se suministra preferiblemente en forma finamente dividida junto con un agente tensioactivo y propelente. Los porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso. El tensioactivo debe, por supuesto, ser no tóxico, y preferiblemente soluble en el propelente. Representantes de tales tensioactivos son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, tales como ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, ácidos olestérico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Se pueden emplear ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5%. El resto de la composición es generalmente propelente. También se puede incluir un vehículo según se desee, por ejemplo, lecitina, para administración intranasal. Estas formulaciones de aerosol pueden colocarse en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También se pueden formular como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tal como en un nebulizador o un atomizador. Tales formulaciones de atomización se pueden usar para atomizar la mucosa.

Además, el compuesto de la invención se puede preparar en supositorios mezclándolo con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de atomización que contienen, además del ingrediente compuesto, vehículos tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

La concentración del compuesto en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, de menos de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, hasta tanto como aproximadamente 20% a aproximadamente 50% o más en peso, y puede seleccionarse principalmente mediante volúmenes de fluido y viscosidades, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado.

Por ejemplo, una composición farmacéutica típica para infusión intravenosa podría prepararse para contener 250 mL de solución de Ringer estéril y 100 mg de al menos un compuesto de la invención. Los métodos reales para preparar compuestos administrables parenteralmente de la invención serán conocidos o evidentes para los expertos en la técnica y se describen con más detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science (17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Un experto en la técnica apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el compuesto de la invención se puede formular como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como tejido linfoide o células hepáticas cancerosas. Los liposomas también pueden usarse para aumentar la semivida de un compuesto de la invención. Hay muchos métodos disponibles para preparar liposomas, como se describe, por ejemplo, en Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980) y las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis suficiente para tratar la enfermedad, afección o trastorno. Tales dosis son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (2004)). Los compuestos pueden administrarse usando técnicas tales como las descritas, por ejemplo, en Wasserman et al., Cancer, 36, págs. 1258-1268 (1975) y Physicians' Desk Reference, 58^a edición, Thomson PDR (2004).

Las dosis y regímenes de dosificación adecuados pueden determinarse mediante técnicas convencionales de búsqueda de intervalos conocidos por los expertos en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto de la presente invención. A partir de entonces, la dosificación se incrementa en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 μ g a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, se usarán más comúnmente dosis de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente.

A modo de ejemplo y sin intención de limitar la invención, la dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos descrito en la presente memoria para los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección como se describió anteriormente puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg o 1 mg/kg de peso corporal por día. La dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se está tratando por día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1.000 mg/kg de peso corporal por día.

Los términos "tratar", "prevenir", "mejorar" e "inhibir", así como las palabras derivadas de los mismos, como se usan en el presente documento, no implican necesariamente un tratamiento, prevención, mejora o inhibición al 100% o completo. Por el contrario, existen diversos grados de tratamiento, prevención, mejora e inhibición de los que un experto en la técnica reconoce que tienen un beneficio potencial o efecto terapéutico. A este respecto, los métodos divulgados pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejora o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluidos los síntomas o afecciones del mismo, se puede reducir, por ejemplo, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10%. Además, el tratamiento, prevención, mejora o inhibición proporcionados por el método de la invención pueden incluir tratamiento, prevención, mejora o inhibición de una o más afecciones o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. Además, para los fines del presente documento, "tratamiento", "prevención", "mejora" o "inhibición" pueden abarcar retrasar la aparición del trastorno, o un síntoma o afección del mismo.

De acuerdo con la invención, el término sujeto incluye un "animal" que a su vez incluye un mamífero tal como, sin limitación, del orden Rodentia, tal como ratones, y el orden Lagomorpha, tal como conejos. En un aspecto, los mamíferos son del orden Carnivora, incluidos Felinos (gatos) y Caninos (perros). En otro aspecto, los mamíferos son del orden Artiodactyla, incluyendo Bovinos (vacas) y Cerdos (puercos) o del orden Perssodactyla, incluyendo Equinos (caballos). En otro aspecto, los mamíferos son del orden de los Primates, Ceboids o Simoids (monos) o del orden Anthropoids (humanos y simios). En otro aspecto más, el mamífero es humano.

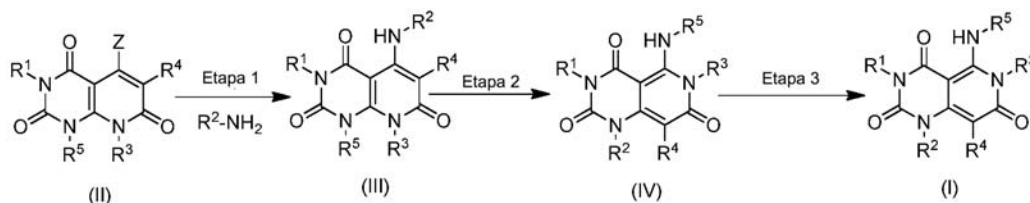
Método general de preparación

Los compuestos de fórmula general (I) en los que todos los símbolos son como se han definido anteriormente pueden prepararse por métodos dados a continuación en los esquemas o ejemplos ilustrados a continuación.

Sin embargo, la divulgación no debe interpretarse como que limita el alcance de la invención que llega al compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente.

Esquema 1 (R^1 es H)

El compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es H, se puede preparar como se representa en el Esquema 1, cuyos detalles se dan a continuación.



Esquema 1

Etapa 1

El compuesto de fórmula (II) en la que R^1 es un grupo protector de N, se puede convertir en el compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar el compuesto de (II) (preparado como para la referencia WO2005121142) (Z es cualquier grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, $-O(SO)_2(4-MePh)$, $-O(SO)_2CH_3$, $-O(SO)_2CF_3$ etc.) con R^2NH_2 en presencia de una base adecuada tal como 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, KH, n-BuLi, litio bis(trimetilsilil)amida (LiHMDS), etc., en un disolvente tal como THF, DMF, DMSO, etc., a una temperatura que varía de aproximadamente $-78^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$.

Etapa 2

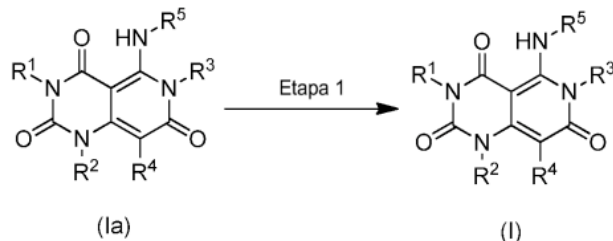
El compuesto de fórmula (III) en la que R^1 es un grupo protector de N, se puede convertir en el compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una base adecuada tal como NaOMe, K_2CO_3 etc. en un disolvente tal como metanol, etanol, THF, DMF, etc. a una temperatura que varía de aproximadamente $-78^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$.

Etapa 3

El compuesto de fórmula (IV) en la que R^1 es un grupo protector de N, se puede convertir en el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con agentes de desprotección de N adecuados, tales como $AlCl_3$, Pd-C/ H_2 etc. en un disolvente como anisol, tolueno, xileno, THF, DMF, DMSO, etc. a una temperatura que varía de aproximadamente $-78^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$.

Esquema 2:

5 El compuesto de fórmula (I), en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido, se pueden preparar como se representa en el Esquema 2, cuyos detalles se dan a continuación.



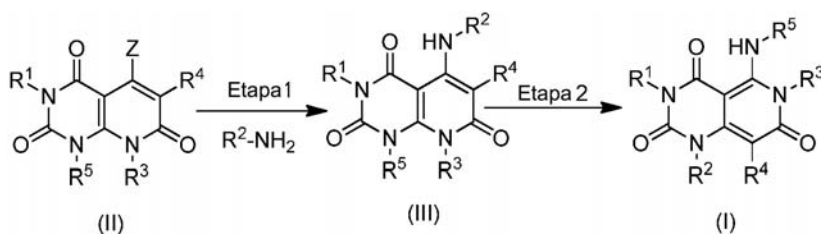
Esquema 2

10 Etapa 1

15 El compuesto de fórmula (Ia) en la que R¹ es H, puede convertirse en el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de I con R¹Z (Z es cualquier grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, -O(SO)₂(4-MePh), -O(SO)₂CH₃, -O(SO)₂CF₃ etc.) en presencia de una base adecuada tal como 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH, KH, n-BuLi, litio bis(trimetilsilil)amida (LiHMDS), etc., en un disolvente tal como THF, DMF, DMSO, etc., a temperatura que oscila de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C.

20 Esquema 3:

25 El compuesto de fórmula (I) en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido, se puede preparar como se representa en el Esquema 3, cuyos detalles se detallan a continuación.



Esquema3

30 Etapa 1

35 El compuesto de fórmula (II) en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido, se puede convertir en el compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar el compuesto de II (Z es cualquier grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, -O(SO)₂(4-MePh), -O(SO)₂CH₃, -O(SO)₂CF₃ etc.) con R₂NH₂ en presencia de una base adecuada tal como 2,6-lutidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH, KH, n-BuLi, litio bis(trimetilsilil)amida (LiHMDS), etc., en un disolvente tal como THF, DMF, DMSO y similares, a una temperatura que varía de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C.

40 Etapa 2

45 El compuesto de fórmula (III) en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido, puede convertirse en el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el

compuesto de fórmula (III) con una base adecuada tal como NaOMe, K₂CO₃ etc. en un disolvente tal como metanol, etanol, THF, DMF, etc. a una temperatura que varía de aproximadamente -78°C a aproximadamente 150°C.

5 Los compuestos intermedios y los compuestos de la presente invención se obtienen en forma pura de manera ya conocida, por ejemplo destilando el disolvente al vacío y recristalizando el residuo obtenido a partir de un disolvente adecuado, tal como pentano, éter dietílico, isopropil éter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación, tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) sobre un material de soporte adecuado tal como alúmina o gel de sílice usando un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. El método de LC-MS preparativa también se usa para la purificación de moléculas descritas en la presente memoria.

15 Las sales del compuesto de fórmula I se obtienen disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que luego se trató con el ácido o base deseado como se describe en Berge SM et al. "Pharmaceutical Salts, un artículo revisado en Journal of Pharmaceutical Sciences volumen 66, páginas 1-19 (1977)" y en el manual de propiedades de sales farmacéuticas, selección y uso de PH Einrich Stahland Camille G. Wermuth, Wiley-VCH (2002) .

20 Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden prepararse por síntesis estereoespecífica o resolución del compuesto aquiral usando un agente formador de amina, ácido o complejo ópticamente activo, y separando la sal/complejo diastereomérico mediante cristalización fraccionada o por cromatografía en columna.

25 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y, por lo tanto, no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de la presente invención. Todos los espectros de RMN ¹H se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se informaron en unidades δ campo abajo del estándar interno tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento entre los protones se reportaron en hercios (Hz).

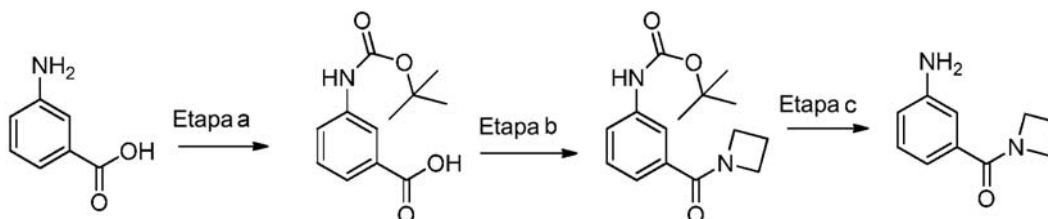
30 Ejemplos

Salvo que se indique lo contrario, la elaboración incluye la distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa indicada entre paréntesis, la separación de las capas y el secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, incluye la purificación mediante técnicas cromatográficas en gel de sílice, generalmente usando una fase móvil con polaridad adecuada. Las siguientes abreviaturas se usan en el texto: DMSO-d₆: Hexadeutero dimetilsulfóxido; DMSO: dimetilsulfóxido, CDI: 1,1'-carbonyldiimidazol, DMF: N,N-dimetilformamida, DMA: dimetilacetamida, HBTU: 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato, THF: tetrahidrofurano, DCM: diclorometano, EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, HATU: O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, DIPEA: N,N-diisopropil etilamina, HOBT: 1-Hidroxil-1H-benzotriazol, J: constante de acoplamiento en unidades de Hz, RT o rt: temperatura ambiente (22-26°C), Ac: acuoso, AcOEt: acetato de etilo, equiv. o eq.: equivalentes y hr o h: hora (horas);

45 Los siguientes ejemplos demuestran la preparación de pocos compuestos representativos incorporados en la fórmula (I); sin embargo, los mismos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Compuestos intermedios:

50 Compuesto intermedio i: Preparación de (3-aminofenil)(azetidil)metanona



Etapa a: Síntesis del ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico:

55 A una solución agitada de ácido 3-aminobenzoico (5 g, 36,5 mmol) en agua (40,0 mL) se le añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (2,187 g, 54,7 mmol) seguido de (BOC)₂O (10,16 mL, 43,8 mmol) en dioxano (20,0 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó enfriando con hielo durante 30 minutos y adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo (50,0 mL) y se separó la capa

acuosa. La capa acuosa se acidificó hasta pH 4 usando HCl 2 N y los cristales precipitados se recogieron por filtración (7,2 gm).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,80 (s ancho, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, *J* = 0,8Hz, *J* = 8Hz), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,6Hz), 1,48 (s, 9H).

Etapa b: Síntesis de (3-(azetidina-1-carbonil) fenil)carbamato de terc-butilo

10 A una solución agitada de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoico (1,5 g, 6,32 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,208 mL, 12,64 mmol) y hexafluorofosfato de o-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio (2,398 g, 6,32 mmol) seguido de clorhidrato de azetidina (1,183 g, 12,64 mmol) a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se controló mediante TLC. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (25,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Todas las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua fría (20,0 mL) y salmuera (20 mL); se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente al vacío para obtener el compuesto del título (1,1 g).

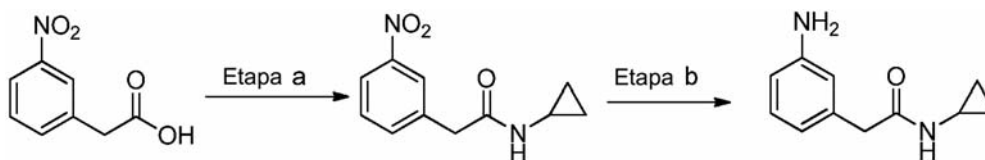
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (s, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,19-7,16 (m, 1H), 4,25 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 4,01 (t, 2H, *J* = 7,6), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS: [m/z: 277,09 (M+1)].

Etapa c: Síntesis de (3-aminofenil)(azetidina-1-il)metanona

25 A una solución agitada de (3-(azetidina-1-carbonil) fenil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 2,171 mmol) en DCM (5,0 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,167 mL, 2,171 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el sólido residual se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El sólido resultante se lavó con pentano y éter para producir el compuesto del título (310 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,04 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 6,80 (t, 1H, *J* = 2 Hz), 6,70-6,67 (m, 1H), 6,65-6,62 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 3,98 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,24-2,18 (m, 2H). GCMS: 176,13 [M+].

Compuesto intermedio ii: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-N-ciclopropil-acetamida



Etapa a: Síntesis de N-ciclopropil-2-(3-nitrofenil)acetamida

40 A una solución agitada de ácido 2-(3-nitrofenil)acético (2,5 g, 13,80 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió HBTU (4,19 g, 16,56 mmol), N,N-diisopropil etilamina (4,82 mL, 27,6 mmol) seguido de la adición de ciclopropilamina (1,946 mL, 27,6 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (80,0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20,0 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría (20,0 mL) y salmuera (10,0 mL); se secó sobre sulfato de sodio.

45 El disolvente se evaporó al vacío para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (2,41 g).

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,60 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 3,52 (s, 2H), 2,63-2,58 (m, 1H), 0,63-0,55 (m, 2H), 0,41-0,37 (m, 2H). GCMS: 221,09 [M+]

Etapa b: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-N-ciclopropil-acetamida

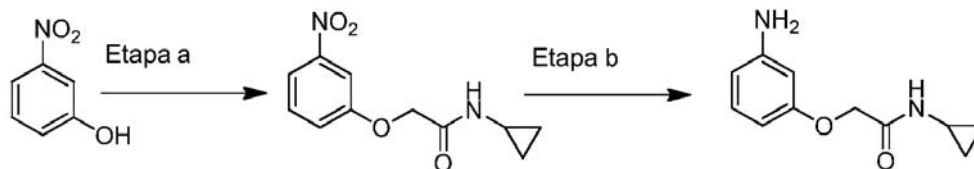
55 A una solución agitada de N-ciclopropil-2-(3-nitrofenil)acetamida (2,4 g, 10,90 mmol) en metanol (25,0 mL) se le añadió una suspensión de Pd/C (10%, 0,232 g). A la mezcla de reacción anterior, se le añadió trietilsilano (8,70 mL, 54,5 mmol) lentamente gota a gota a temperatura ambiente (la reacción fue exotérmica) y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se trituró en hexano, el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para producir el producto (1,95 g).

60

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (s, 1H), 6,90 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,49-6,35 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,60-2,59 (m, 1H), 0,69-0,58 (m, 2H), 0,48-0,38 (m, 2H). GCMS: 190,11 [M+].

Compuesto intermedio iii: Síntesis de 2-(3-aminofenoxi)-N-ciclopropil-acetamida

5



Etapa a: Síntesis de N-ciclopropil-2-(3-nitrofenoxi)acetamida

10 Una mezcla de 3-nitrofenol (4 g, 28,8 mmol), 2-cloro-N-ciclopropil-acetamida (4,61 g, 34,5 mmol), K_2CO_3 (7,95 g, 57,5 mmol) y 18-CROWN-6 (0,228 g, 0,863 mmol) en N,N-dimetilformamida (30,0 mL) se agitó en atmósfera de N_2 durante 18 horas a 50°C . Después de enfriar a RT, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (250 mL) y agua (250 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (200 mL).

15 La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener N-ciclopropil-2-(3-nitrofenoxi) acetamida (4,21 g).

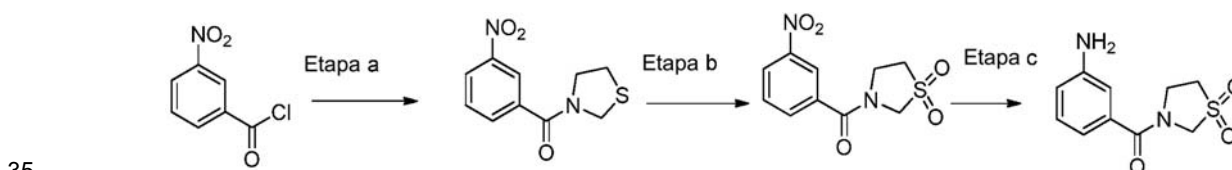
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85-7,82 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,59 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 0,67-0,60 (m, 2H), 0,50-0,46 (m, 2H). GCMS: 236,14 [M+].

Etapa b: Síntesis de 2-(3-aminofenoxi)-N-ciclopropil-acetamida

25 Se añadió trietilsilano (27,0 mL, 169 mmol) gota a gota a una suspensión de N-ciclopropil-2-(3-nitrofenoxi)acetamida (4 g, 16,93 mmol) y Pd/C (10%, 400 mg) en MeOH (50 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó al vacío y se trituró en hexano para obtener los cristales que se recogieron por filtración para proporcionar 2-(3-aminofenoxi)-N-ciclopropil-acetamida (2,86 g).

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,18-6,12 (m, 2H), 6,07-6,04 (m, 1H), 5,21 (s ancho, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,70-2,66 (m, 1H), 0,62-0,59 (m, 2H), 0,50-0,45 (m, 1H). GCMS: 206,11 [M+].

Compuesto intermedio iv: Síntesis de (3-aminofenil)(1,1-dioxidotiazolidin-3-il)metanona



35

Etapa a: Síntesis de (3-nitrofenil)(tiiazolidin-3-il)metanona

40 A una solución agitada de cloruro de 3-nitrobenzoilo (5,00 g, 26,9 mmol) en DCM (50 mL), se le añadió tiiazolidina (3,60 g, 40,4 mmol) a 0°C . Se añadió trietilamina (7,51 mL, 53,9 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría. La fase orgánica se separó y se extrajo la fase acua usando DCM (3 X 10,0 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,0 g).

45 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35-8,31 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,79 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 4,65-4,52 (m, 2H), 3,84- 3,70 (m, 2H), 3,08-2,97 (m, 2H). GCMS: 237,96 [M+].

Etapa b: Síntesis de (1,1-dioxidotiazolidin-3-il)(3-nitrofenil)metanona

50

A una solución agitada de (3-nitrofenil)(tiiazolidin-3-il)metanona (4 g, 16,79 mmol) en ácido acético (30 mL), se le añadió H_2O_2 (12 mL, solución al 30%), la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se trató el residuo con MeOH. El sólido resultante se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3 g).

55

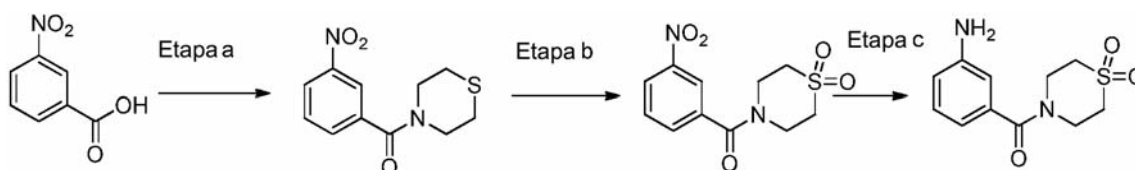
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,39-8,32 (m, 2H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,79 (t, 1H $J = 7,6$ Hz), 4,69 (s, 2H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H). ESI-MS: [m/z: 270,08 (M+1)].

Etapa c: Síntesis de (3-aminofenil)(1,1-dioxidotiazolidin-3-il)metanona

Una solución de (1,1-dioxidotiazolidin-3-il)(3-nitrofenil)metanona (3 g, 11,10 mmol) en MeOH (30 mL) y 10% de Pd-C (300 mg) se agitó en H_2 (1 atm) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,3 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ 7,12-7,08 (m, 1H), 6,84-6,70 (m, 1H), 6,61-6,59 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 5,35 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H). ESI-MS: [m/z = 241,71 (M+1)].

Compuesto intermedio v: Síntesis de (3-aminofenil)(1,1-dioxidotiomorfolino)metanona



Etapa a: Síntesis de (3-nitrofenil)(tiomorfolino)metanona

A una suspensión de ácido 3-nitrobenzoico (6,5 g, 38,9 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (5 mL, 58,1 mmol) y DMF (0,5 mL, 6,46 mmol), respectivamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se formó una solución transparente. El disolvente se eliminó al vacío. El cloruro de 3-nitrobenzoilo así obtenido se disolvió en DCM (50 mL), se añadieron Et_3N (10,13 mL, 72,7 mmol) y tiomorfolina (5 g, 48,5 mmol) a 0°C . Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió agua fría al residuo, el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para producir el producto (9,2 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,30-8,28 (m, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,74 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 3,88 (s ancho, 2H), 3,52 (s ancho, 2H), 2,71 (s ancho, 2H), 2,60 (s ancho, 2H). ESI-MS: [m/z = 252,7 (M+1)].

Etapa b: Síntesis de (1,1-dioxidotiomorfolino)(3-nitrofenil)metanona

A una solución agitada de (3-nitrofenil)(tiomorfolino)metanona (12 g, 47,6 mmol) en ácido acético (80 mL) se le añadió H_2O_2 (45 mL, solución al 30%), la mezcla de reacción se calentó a 90°C por 3 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo se disolvió en DCM:MeOH (20:20 mL) y se hizo pasar a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo (7,3 g).

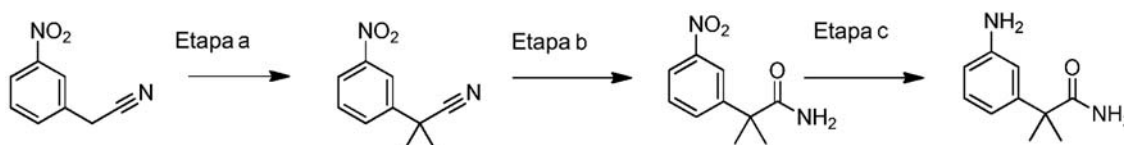
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8,41-8,40 (m, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,76 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 4,03 (s ancho, 2H), 3,66 (s ancho, 2H), 3,33-3,16 (m, 4H). ESI-MS: [m/z = 284,6 (M+1)].

Etapa c: Síntesis de (3-aminofenil)(1,1-dioxidotiomorfolino)metanona

A una solución agitada de (1,1-dioxidotiomorfolino)(3-nitrofenil)metanona (3,5 g, 12,31 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd-C (10%, 350 mg) seguido de adición lenta de trietilsilano (8,5 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y se trituró en hexano para obtener el producto crudo (2,8 g).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ 7,08-7,05 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,63-6,56 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 3,94-3,73 (m, 4H), 3,16 (s ancho, 4H). GCMS: 254,09 [M+].

Compuesto intermedio vi: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-2-metilpropanamida



Etapa a: Síntesis de 2-metil-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo

A una suspensión enfriada con hielo de NaH al 50% (6,84 g, 171 mmol) en THF anhidro (30,0 mL) se le añadió lentamente una solución de 2-(3-nitrofenil)acetronitrilo (4,2 g, 25,9 mmol) en THF anhidro (30 mL). Después de 30

minutos, se añadió lentamente yoduro de metilo (12,63 mL, 202 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se detuvo con agua helada. La mezcla de reacción se extrajo a continuación con acetato de etilo, la capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro; se filtró y concentró para obtener un aceite crudo. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo / hexano (5:95) proporcionó 2-metil-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo (2,1 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 8,33-8,32 (m, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,63 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 1,82 (s, 6H). GCMS: 190,11 [M $^+$].

Etapa b: Síntesis de 2-metil-2-(3-nitrofenil)propanamida

A una solución de 2-metil-2-(3-nitrofenil)propanonitrilo (1,5 g, 7,89 mmol) en 2-propanol se le añadió cloruro de bencil-trietil amonio (0,054 g, 0,237 mmol) y solución acuosa al 25% de KOH (5,0 mL). La solución resultante se agitó durante 5 min y se añadió H_2O_2 (2,5 mL, solución acuosa al 30%) (adición lenta). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en agua (200 mL). El precipitado se filtró y se secó para obtener 2-metil-2-(3-nitrofenil)propanamida (0,98 g).

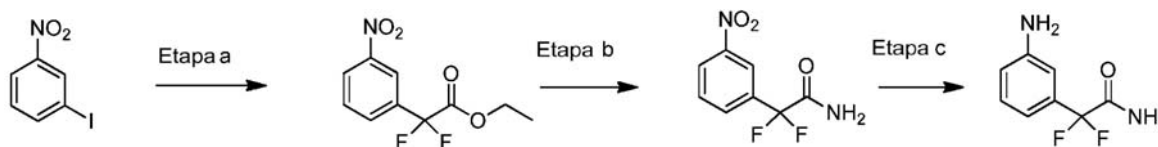
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 8,15-8,10 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,11 (s ancho, 1H), 7,05 (s ancho, 1H) 1,50 (s, 6H).

Etapa c: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-2-metilpropanamida

A una solución agitada de 2-metil-2-(3-nitrofenil)propanamida (0,9 g, 4,32 mmol) en metanol se le añadió Pd-C (10%, 0,23 g) seguido de la adición lenta de trietilsilano (6,90 mL), 43,2 mmol a temperatura ambiente. La reacción se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol (50 mL). El filtrado se recogió y se concentró al vacío para obtener 2-(3-aminofenil)-2-metilpropanamida (0,611 g).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 6,93 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,78 (s ancho, 1H), 6,72 (s ancho, 1H), 6,55-6,47 (m, 2H), 6,41-6,38 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), GCMS: 178,15 [M $^+$].

Compuesto intermedio vii: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-2,2-difluoroacetamida



Etapa a: Síntesis de 2,2-difluoro-2-(3-nitrofenil)acetato de etilo

A una solución de 1-yodo-3-nitrobenceno (1,450 g, 5,82 mmol) y 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,3 g, 6,40 mmol) en DMSO anhidro (10 mL) se le añadió cobre en polvo (0,740 g, 11,64 mmol). La mezcla se purgó con N_2 y se calentó a 70°C en un vial sellado durante 17 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de NH_4Cl al 20% (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener 2,2-difluoro-2-(3-nitrofenil)acetato de etilo (0,714 g).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 8,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (dd, $J = 0,8$ y 8 Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,3 (q, $J = 9,2$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H). GCMS: 245,15 [M $^+$].

Etapa b: Síntesis de 2,2-difluoro-2-(3-nitrofenil)acetamida

Se recogió una solución de 2,2-difluoro-2-(3-nitrofenil)acetato de etilo (0,701 g, 2,86 mmol) en amoníaco metanólico (7 M, 20,0 mL) en un tubo sellado. La mezcla resultante se calentó a 75°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió agua fría para obtener el precipitado. El sólido se filtró para obtener 2,2-difluoro-2-(3-nitrofenil)acetamida (0,515 g).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ 8,55 (s ancho, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 8,18 (s ancho, 1H), 8,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 8$ Hz, 1H). GCMS: 215,98 [M $^+$].

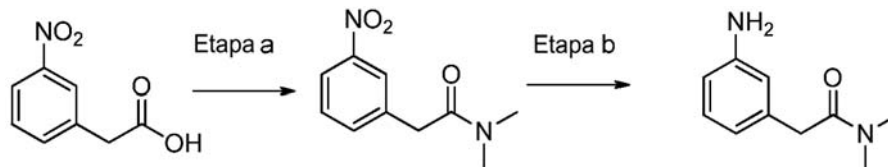
Etapa c: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-2,2-difluoroacetamida

A una solución agitada de 2,2-difluoro-2-(3-nitrofenil)acetamida (0,5 g, 2,313 mmol) en metanol (20 mL) se le añadió Pd-C (100 mg) seguido de la adición lenta de trietilsilano (3,7 mL, 23,13 mmol) a temperatura ambiente. La reacción

se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol (50 mL). El filtrado se recogió y se concentró al vacío para obtener 2-(3-aminofenil)-2,2-difluoroacetamida (0,301 g).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,21 (s ancho, 1H), 7,90 (s ancho, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H). GCMS: 186,01 [M⁺].

Compuesto intermedio viii: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida



10

Etapa a: Síntesis de N,N-dimetil-2-(3-nitrofenil)acetamida

15 A una solución agitada de ácido 2-(3-nitrofenil)acético (0,2 g, 1,104 mmol) en THF (6 mL) se le añadió CDI (0,269 g, 1,656 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,108 g, 1,325 mmol) y Et₃N (0,15 mL, 1,104 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener N,N-dimetil-2-(3-nitrofenil)acetamida (0,192, 84% de rendimiento).

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,11-8,08 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). GCMS: 208,12 [M⁺].

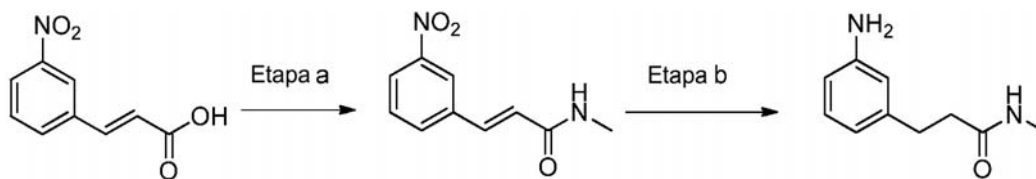
25 Etapa b: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida

A una solución agitada de N,N-dimetil-2-(3-nitrofenil)acetamida (1,6 g, 7,68 mmol) en metanol (20 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,327 g), seguido de adición lenta de trietilsilano (12,3 mL, 77 mmol) a RT. La reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para obtener 2-(3-aminofenil)-N,N-dimetilacetamida (1,21 g, 88% de rendimiento).

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 6,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,43-6,34 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). GCMS: 178,15 [M⁺].

35 Compuesto intermedio ix: Síntesis de 3-(3-aminofenil)-N-metilpropanamida



35

Etapa a: Síntesis de N-metil-3-(3-nitrofenil)acrilamida

40 A una solución de ácido 3-nitrocínámico (5,0 g) en tolueno seco (100 mL), se le añadió cuidadosamente cloruro de oxalilo (11,33 mL), seguido de DMF seco (0,1 mL). La solución amarilla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se evaporó a sequedad, para obtener el cloruro de 3-nitrocinnamoilo como un residuo sólido. Este residuo sólido se disolvió en THF, la solución resultante se enfrió a 0°C y se agregó metilamina 2 M (13 mL) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron al vacío, el material crudo se recrystalizó en dietiléter para proporcionar el compuesto del título (4 g).

45

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,38 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 8,20-8,18 (m, 1H), 8,02-8,00 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,56-7,52 (d, 1H, *J* = 16 Hz), 6,85-6,81 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 2,71-2,70 (d, 3H, *J* = 4,4 Hz). GCMS: 207,05 [M⁺].

50

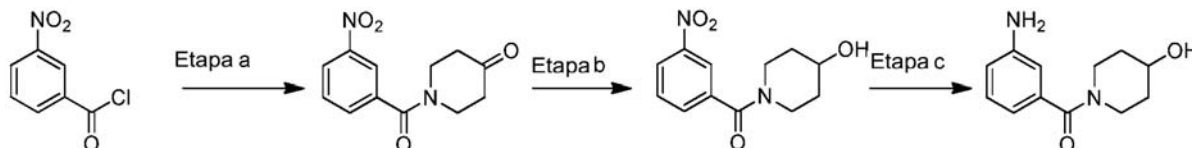
Etapa b: Síntesis de 3-(3-aminofenil)-metilpropanamida

A una solución agitada de N-metil-3-(3-nitrofenil)acrilamida (4 g, 19,40 mmol) y Pd-C (10%, 200 mg) en MeOH (30,0 mL) se le añadió trietilsilano (31 mL, 194 mmol) gota a gota a temperatura ambiente durante un período de 1 hora. El

progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (2,5 g).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,76-7,75 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,38-6,32 (m, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 2,62-2,58 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,55-2,54 (d, 3H, *J* = 4,4 Hz), 2,32-2,25 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz). GCMS: 177,88 [M+].

Compuesto intermedio x: Síntesis de (3-aminofenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona



10

Etapa a: Síntesis de (4-hidroxipiperidin-1-il)(3-nitrofenil)metanona

15 A una solución agitada de cloruro de 3-nitrobenzoilo (10,0 g, 53,9 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió clorhidrato de piperidin-4-ona (10,96 g, 81,0 mmol) y trietilamina (22,53 mL, 162,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se evaporó a sequedad. El material crudo se trató con éter dietílico, el sólido obtenido se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (9,0 g).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ 8,35-8,32 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,69-7,65 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (s ancho, 2H), 2,55 (s ancho, 4H). GCMS: 248,11 [M+].

20

Etapa b: Síntesis de (4-hidroxipiperidin-1-il)(3-nitrofenil)metanona

25 A una solución agitada de 1-(3-nitrobenzoil)piperidin-4-ona (1,5 g, 6,04 mmol) en THF:metanol (20 mL, 1:1), se le añadió borohidruro de sodio (0,229 g, 6,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó con agua (20,0 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30,0 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron al vacío para obtener el compuesto del título (1 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,30-8,27 (m, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,74 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,81 (s ancho, 1H), 3,98 (s ancho, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,42 (s ancho, 1H), 3,28 (s ancho, 1H), 3,13 (s ancho, 1H), 1,68 (s ancho, 1H), 1,53 (s ancho, 1H) 1,42 (s ancho, 1H) 1,35 (s ancho, 1H). GCMS: 250,19 [M+].

30

Etapa c: Síntesis de (3-aminofenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

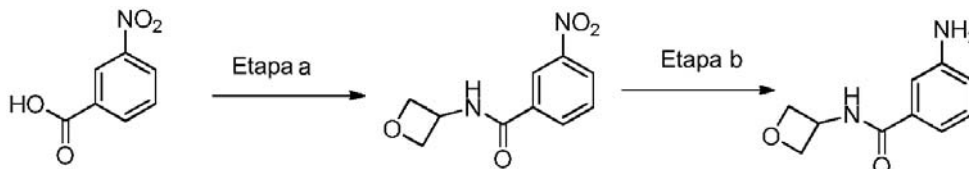
35 A una solución agitada de (4-hidroxipiperidin-1-il)(3-nitrofenil)metanona (1 g, 4,00 mmol) y Pd-C (10%, 0,425 g) en metanol (10 mL) se le añadió trietilsilano (3,19 mL, 19,98 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,8 g).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 7,03 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 6,58 (dd, 1H, *J* = 8,0 y 1,6 Hz), 6,51-6,50 (m, 1H), 6,42 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 5,23 (s, 1H), 4,78 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 3,98 (s ancho, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,50 (s ancho, 1H), 3,13 (s ancho, 2H), 1,70 (s ancho, 2H), 1,30 (s ancho, 2H). GCMS: 220,15 [M+].

40

Compuesto intermedio xi: Síntesis de 3-Amino-N-(oxetan-3-il)benzamida

45



Etapa a: Síntesis de 3-nitro-N-(oxetan-3-il)benzamida

50 Se tomaron ácido 3-nitrobenzoico (0,50 g, 2,99 mmol), oxetan-3-amina (0,219 g, 2,99 mmol) en piridina (0,5 mL) y bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió EDC.HCl (0,574 g, 2,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (600 mg).

55

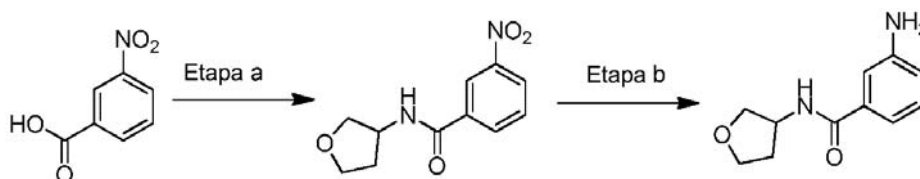
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 8,43-8,40 (m, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 5,33-5,23 (m, 1H), 5,07 (t, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 4,66 (t, 2 H, $J = 6,8$ Hz).

Etapa b: Síntesis de 3-amino-N-(oxetan-3-il)benzamida

A una solución agitada de 3-nitro-N-(oxetan-3-il)benzamida (0,06 g, 0,270 mmol) en metanol (5 mL) se le añadió Pd/C (2,87 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (10 mL) y la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (48 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25-7,21 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,55 (s ancho, 1H), 5,29-5,08 (m, 1H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 2H), 3,95-3,85 (s ancho, 2H). GCMS: 192 (M+).

Compuesto intermedio xii: Síntesis de 3-amino-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida



Etapa a: Síntesis de 3-nitro-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida

Se tomaron tetrahidrofurano-3-amina (0,1 g, 1,148 mmol) y ácido 3-nitrobenzoico (0,192 g, 1,148 mmol) en piridina (2 mL); a la mezcla se le añadió EDC.HCl (0,220 g, 1,148 mmol), la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y HCl diluido, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (240 mg).

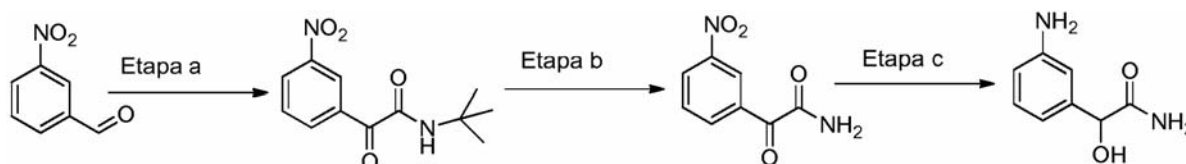
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,62-8,61 (m, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,67 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,01 -1,98 (m, 1H).

Etapa b: Síntesis de 3-amino-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida

Se recogió 3-nitro-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida (0,24 g, 1,016 mmol) en metanol (5 mL), se añadió Pd-C(10%, 0,108 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (180 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,24 (s ancho, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,04-3,77 (m, 6H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H). GCMS: 206 (M+).

Compuesto intermedio xiii: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-2-hidroxiacetamida



Etapa a: Síntesis de (terc-butil)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoacetamida

Bajo atmósfera de nitrógeno, se tomaron cloruro de zinc (8,12 g, 59,6 mmol) y tamiz molecular (200 mg) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se le añadieron 3-nitrobenzaldeído (3,00 g, 19,85 mmol), clorhidrato de N-metilhidroxilamina (2,65 g, 31,8 mmol) y bicarbonato de sodio (2,67 g, 31,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de 2-isociano-2-metilpropano (3,30 g, 39,7 mmol) y ácido acético (3,58 g, 59,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el aceite amarillo (2,4 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,18 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 8,73-8,70 (m, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 7,69 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7,03 (s ancho, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa b: Síntesis de 2-(3-nitrofenil)-2-oxoacetamida

Bajo atmósfera de nitrógeno, se recogió (terc-butil)-2-(3-nitrofenil)-2-oxoacetamida (1,50 g, 5,99 mmol) en tolueno (10 mL) a temperatura ambiente, se añadió trifluorometanosulfonato de tertbutildimetilsililo (1,378 mL, 5,99 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3X 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar un producto sólido amarillo (440 mg).

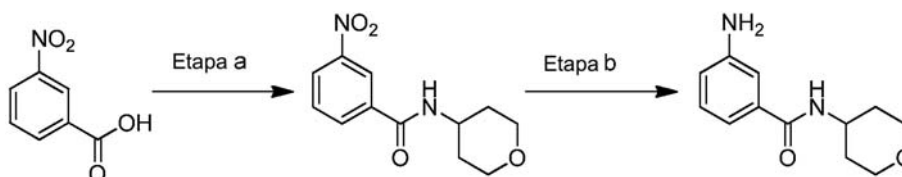
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,20 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 8,74-8,72 (m, 1H), 8,52-8,49 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,03 (s ancho, 1H), 5,78 (s ancho, 1H).

Etapa c: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-2-hidroxiacetamida

A una mezcla de 2-(3-nitrofenil)-2-oxoacetamida (1,00 g, 5,15 mmol), formiato de amonio (0,974 g, 15,45 mmol) y metanol (20 mL) a 0°C , se le añadió Pd/C (10%, 0,17 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto sólido amarillo (330 mg).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,6 (s, 1H), 6,55 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,44 (dd, 1H, $J = 1,2$ y $5,2$ Hz), 5,78 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 5,01 (s ancho, 1H), 4,64 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz). GCMS: 166 [M+].

Compuesto intermedio xiv: Síntesis de 3-Amino-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida



Etapa a: Síntesis de 3-Nitro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida

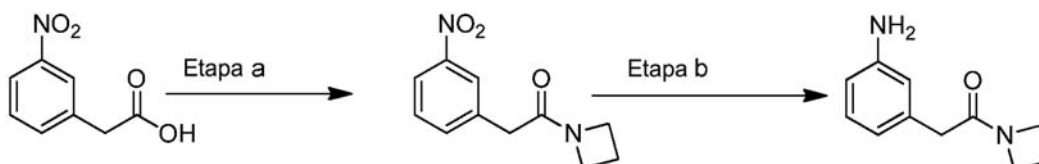
Bajo atmósfera de nitrógeno, se recogió ácido 3-nitrobenzoico (1,00 g, 5,98 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C seguido de la adición de N-metilmorfolina (0,85 mL, 7,78 mmol) y cloroformiato de etilo (6,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y se añadió tetrahydro-2H-piran-4-amina (0,6 mL, 5,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto sólido (1,2 g).

Etapa b: Síntesis de 3-amino-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida

A una mezcla de 3-nitro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida (360 mg, 1,439 mmol), formiato de amonio (272 mg, 4,32 mmol) en metanol (20 mL) a 0°C , se le añadió Pd/C (10%, 0,04 g) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,21 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7,14-7,13 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,82-6,80 (m, 1H), 5,94 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,98-3,80 (s ancho, 2H), 3,55 (t, 2H, $J = 9,6$ Hz), 2,03 - 2,0 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H).

Compuesto intermedio xv: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-1-(azetidín-1-il)etanona



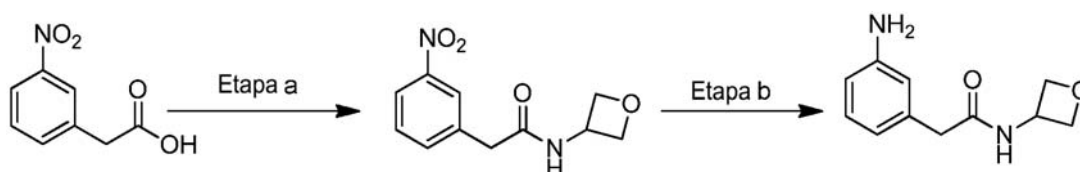
Etapa a: Síntesis de 1-(azetidín-1-il)-2-(3-nitrofenil)etanona

Se añadió THF (30 mL) a una mezcla de ácido 2-(3-nitrofenil)acético (1 g, 5,52 mmol) y CDI (1,34 g, 8,28 mmol), la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C seguido de la adición de trietilamina (2,308 mL, 16,56 mmol) y clorhidrato de azetidina (1,0 g, 11,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando 0-50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar el producto del título (0,53 g).

Etapa b: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-1-(azetidín-1-il)etanona

Se recogió 1-(azetidín-1-il)-2-(3-nitrofenil)etanona (0,5 g, 2,27 mmol) en metanol (20 mL) y a 0°C, se agregó Pd-C (10%, 0,05 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,34 g).

Compuesto intermedio xvi: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-N-(oxetan-3-il)acetamida



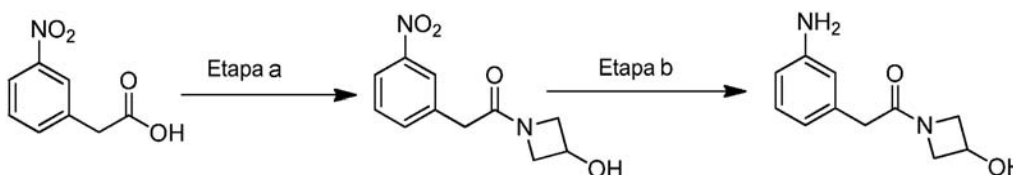
Etapa a: Síntesis de 2-(3-nitrofenil)-N-(oxetan-3-il)acetamida

Se añadió THF (30 mL) a una mezcla de ácido 2-(3-nitrofenil)acético (0,8 g, 4,42 mmol), CDI (1,07 g, 8,28 mmol), la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C seguido de la adición de trietilamina (1,8 mL, 13,25 mmol) y oxetan-3-amina (0,484 g, 6,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando 0-50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar el producto del título (0,5 g).

Etapa b: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-N-(oxetan-3-il)acetamida

Se recogió 2-(3-nitrofenil)-N-(oxetan-3-il)acetamida (0,5 g, 2,11 mmol) en metanol (20 mL) y a 0°C, se añadió Pd-C al 10% (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,42 g).

Compuesto intermedio xvii: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-1-(3-hidroxiacetidin-1-il)etanona



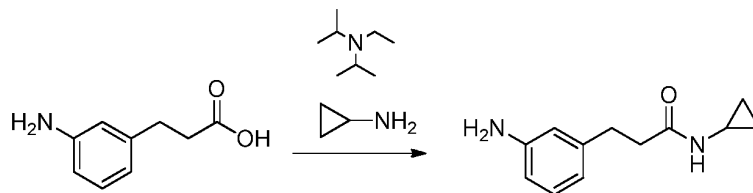
Etapa a: Síntesis de 1-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-(3-nitrofenil)etanona

Se añadió THF (30 mL) a una mezcla de ácido 2-(3-nitrofenil)acético (0,5 g, 2,76 mmol), CDI (0,671 g, 4,14 mmol), la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C seguido de la adición de trietilamina (1,2154 mL, 8,28 mmol) y clorhidrato de azetidina-3-ol (0,756 g, 6,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando 0-50% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar el producto del título (0,51 g).

Etapa b: Síntesis de 2-(3-aminofenil)-1-(3-hidroxiacetidin-1-il)etanona

Se recogió 1-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-(3-nitrofenil)etanona (0,5 g, 2,171 mmol) en metanol (20 mL) y a 0°C, se añadió Pd-C (10%, 0,5 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,42 g).

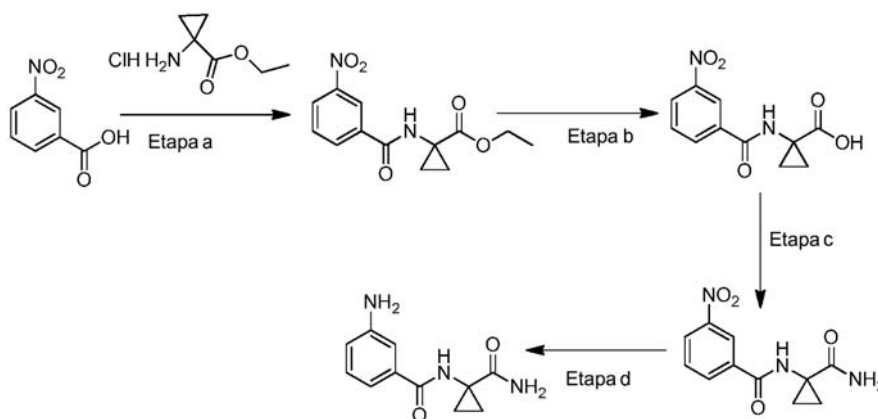
Compuesto intermedio xviii: Síntesis de 3-(3-aminofenil)-N-ciclopropil-propanamida



- 5 A una solución agitada de ácido 3-(3-aminofenil)propanoico (1 g, 6,05 mmol) en 10 mL de DMF, se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,174 g, 9,08 mmol), ciclopropanamina (0,415 g, 7,26 mmol), la solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente, se añadió HATU (3,45 g, 9,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto crudo, el compuesto en crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título puro (500 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,89-7,85 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,38-6,30 (m, 3H), 4,94 (s ancho, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H), 0,35-0,32 (m, 2H) ESI-MS (m/z): 205,0 [M+1].

Compuesto intermedio xix: Síntesis de 3-amino-N-(1-carbamoilciclopropil)benzamida



- 20 Etapa a: Síntesis de 1-(3-nitrobenzamido)ciclopropanocarboxilato de etilo

A la suspensión del ácido 3-nitrobenzoico (1 g, 5,98 mmol) en piridina (10 mL) se le añadió clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de etilo (1,090 g, 6,58 mmol) seguido de EDCI.HCl (1,721 g, 8,98 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). La capa orgánica separada se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío hasta sequedad para obtener el producto (1,26 g, 76%).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,59 (s ancho, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,68 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,82 (s, 1H), 4,19 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 1,70-1,34 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

ESI-MS (m/z): 279,58 (M+1)

- 35 Etapa b: Síntesis de ácido 1-(3-nitrobenzamido)ciclopropanocarboxílico

A la solución de 1-(3-nitrobenzamido)ciclopropanocarboxilato de etilo (0,5 g, 1,797 mmol) en etanol 10 mL, se le añadió hidróxido de sodio (acuoso) (5 mL, 25,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó mediante la adición de HCl 5 N. Los precipitados blancos obtenidos se filtraron. El residuo se secó mediante azeótropo con tolueno (0,38 g, 85%).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,51 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,69 (t, 1H, J = 1,2 Hz), 8,41-8,39 (dd, 1H, J = 1,2 y 8 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,79 (t, 1H, J = 8 Hz), 1,64-1,13 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H).

Etapa c: Síntesis de N-(1-carbamoilciclopropil)-3-nitrobenzamida

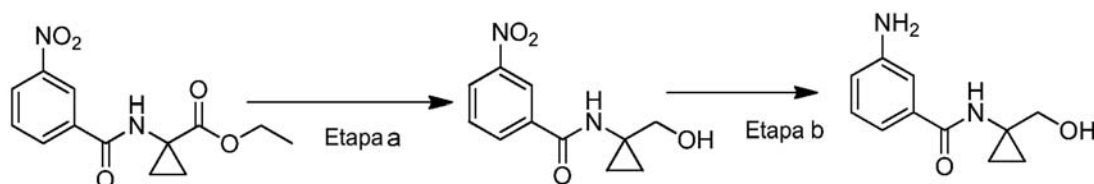
A la suspensión de ácido 1-(3-nitrobenzamido)ciclopropanocarboxílico (0,38 g, 1,519 mmol) en diclorometano (5 mL), se le añadió cloruro de oxalilo (0,199 mL, 2,278 mmol) seguido de DMF (0,024 mL, 0,304 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la disolución completa del compuesto, se añadió amoníaco acuoso frío (5 mL) bajo enfriamiento. Se permitió y se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró la mezcla de reacción para eliminar el diclorometano y se filtró la suspensión conseguida para obtener el compuesto del título (0,28 g, 74%).

Etapa d: Síntesis de 3-amino-N-(1-carbamoilciclopropil)benzamida

A la suspensión de N-(1-carbamoilciclopropil)-3-nitrobenzamida (0,28 g, 1,123 mmol) en metanol (5 mL), se le añadió Pd-C (0,05 g) bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto sólido (0,2 g, 81%).

ESI-MS (m/z): 220,83 (M+1)

Compuesto intermedio xx: Síntesis de 3-amino-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)benzamida



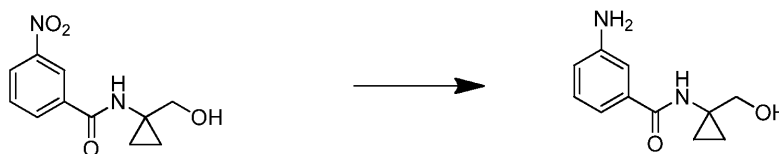
Etapa a: Síntesis de N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-nitrobenzamida

A la suspensión de 1-(3-nitrobenzamido)ciclopropano-carboxilato de etilo (0,400 g, 1,438 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano, se le añadió LiBH_4 (0,063 g, 2,88 mmol) y se calentó el contenido a 45°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo (0-70%) en hexano (0,05 g, 14%).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,08 (s, 1H), 8,69 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,38-8,35 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 7,75 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,80 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 3,53 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 0,77-0,72 (m, 4H).

ESI-MS (m/z): 237 (M+1)

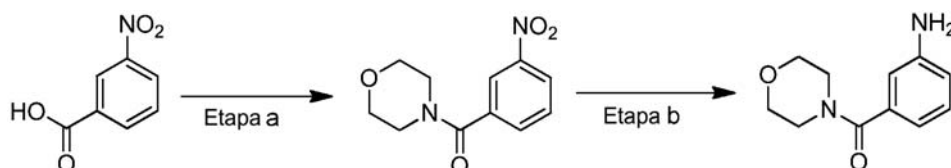
Etapa b: Síntesis de 3-amino-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)benzamida



A la solución de N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)-3-nitrobenzamida (0,135 g, 0,571 mmol) en metanol se le añadió Pd-C (50% en húmedo) (0,015 g) y se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar el producto (0,1 g, 85%).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,39 (s ancho, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,73 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 3,50 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 0,75-0,64 (m, 4H). GCMS: 206,98 (M+)

Compuesto intermedio xxi: Síntesis de (3-aminofenil)(morfolino)metanona



Etapa a: Preparación de morfolino(3-nitrofenil)metanona

5 A una solución agitada de ácido 3-nitrobenzoico (5 g, 29,9 mmol) en DCM:DMF (30 mL, 29:1) se le añadió cloruro de oxalilo (3,14 mL, 35,9 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (25 mL), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron trietilamina (6,26 mL, 44,9 mmol) y morfolina (3,13 mL, 35,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua fría, el sólido separado se filtró y se lavó con n-hexanos y se secó al vacío para producir el producto (4,9 g).

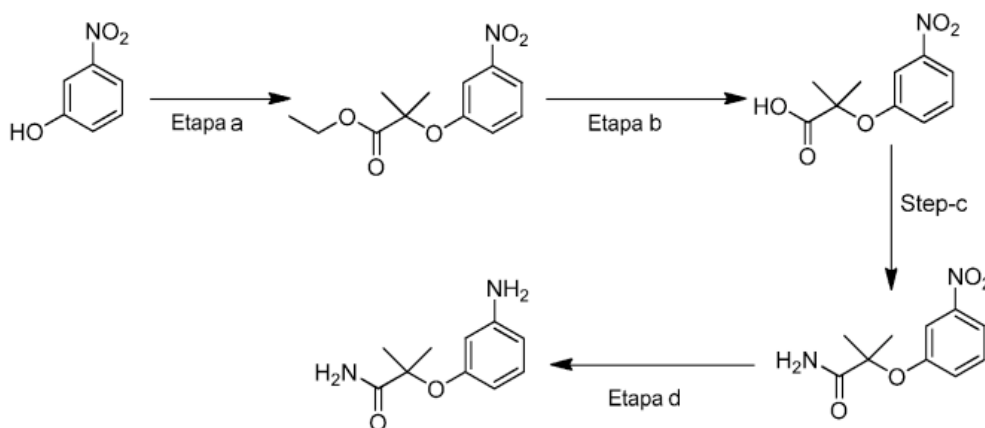
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 8,32-8,29 (m, 1H), 8,23-8,22 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,75 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 8H). GCMS: 236,22 (M+).

Etapa b: Preparación de (3-aminofenil)(morfolino)metanona

15 A una solución de morfolino(3-nitrofenil)metanona (2 g, 8,47 mmol) en acetato de etilo (40 mL) se le añadió cloruro de estaño (II) deshidratado (7,64 g, 33,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 17 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH (2 N), la mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir el producto del título (1,4 g).

20 GCMS: 206,24

Compuesto intermedio xxii: Síntesis de 2-(3-aminofenoxi)-2-metilpropanamida



25 Etapa a: Preparación de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanoato de etilo

30 A una solución de 3-nitrofenol (7,5 g, 53,9 mmol) y 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (12,62 g, 64,7 mmol) en DMF (25 mL) se le añadió K₂CO₃ (14,90 g, 108 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), la capa orgánica combinada se lavó con solución de NaOH (10%, 75 mL), agua (75 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir el producto del título (6,7 g).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 7,89-7,86 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2 H), 1,59 (s, 6H), 1,21-1,14 (m, 3H). GCMS: 253,25.

Etapa b: Preparación del ácido 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanoico

40 La mezcla de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanoato de etilo (3,5 g, 13,82 mmol) y LiOH·H₂O (2,320 g, 55,3 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL), MeOH (7 mL) y agua (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con HCl 1 N, el sólido separado se filtró y se lo trató con pentano para proporcionar el producto del título (2,68 g).

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 13,40 (s ancho, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6 y 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 2 y 8,4 Hz, 1H), 1,57 (s, 6 H). GCMS: 225,19 (M+)

Etapa c: Preparación de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanamida

50 La mezcla de ácido 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanoico (1 g, 4,44 mmol) y CDI (1,080 g, 6,66 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió amoníaco (2,0 M en metanol,

10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trató el residuo con pentano para proporcionar el producto del título (0,914 g).

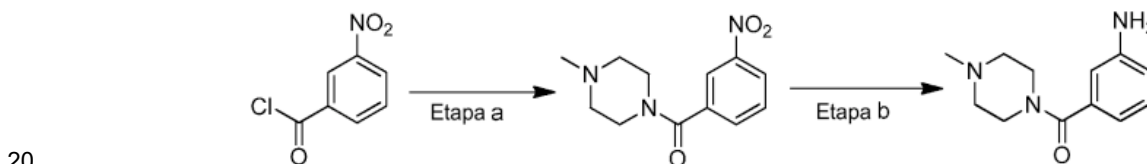
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 7,88-7,85 (m, 1H), 7,70-7,56 (m, 2H), 7,40 (s ancho, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,01 (s ancho, 1H), 1,49 (s, 6H). GCMS: 224,21 (M+).

Etapa d: Preparación de 2-(3-aminofenoxi)-2-metilpropanamida

10 A una solución agitada de 2-metil-2-(3-nitrofenoxi)propanamida (0,910 g, 4,06 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadieron Pd-C (10%, 0,346 g) y trietilsilano (6,48 mL, 40,6 mmol) (adición lenta) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se filtró a través de Celite, se lavó con metanol (50 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir el producto del título (0,516 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 7,39 (s ancho, 1H), 7,19 (s ancho, 1H), 6,86 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 6,14-6,13 (m, 1H), 6,06-6,04 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,38 (s, 6H). GCMS: 194,23 (M+).

Compuesto intermedio xxiii: Síntesis de (3-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona



Etapa a: Preparación de (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitrofenil)metanona

25 A una solución de cloruro de 3-nitrobenzoilo (4,5 g, 24,25 mmol) en THF (30 mL) se le añadió 1-metilpiperazina (8,50 g, 85 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL). La salmuera se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el producto del título (5,2 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 8,32-8,29 (m, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 3,64 (s ancho, 2H), 3,30 (s ancho, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). GCMS: 249,26 (M+).

Etapa b: Preparación de (3-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

35 A una solución agitada de (4-metilpiperazin-1-il)(3-nitrofenil)metanona (5,5 g, 22,06 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió Pd-C (10%, 0,470 g) seguido de trietilsilano (14,10 mL, 88 mmol) (adición lenta) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos y se filtró a través de Celite, se lavó con metanol (50 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto del título (4,11 g).

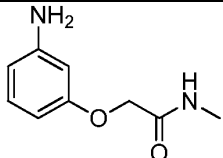
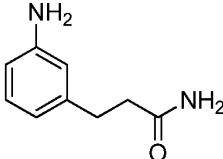
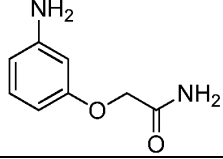
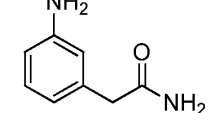
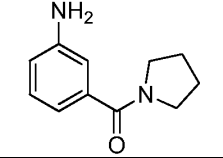
40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 6,53-6,52 (m, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,55-3,32 (m, 4H), 2,50-2,28 (m, 4H), 2,18 (s, 3H). GCMS: 219,28 (M+).

45 Los siguientes compuestos intermedios presentados en la tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos en las siguientes referencias en consecuencia.

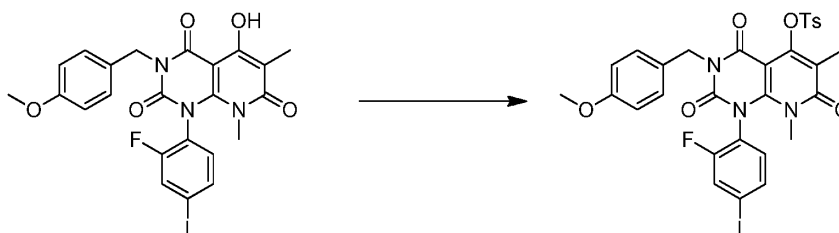
Tabla 1:

No.	Anilina	Referencia
xxiv		Bulletin of the Korean Chemical Society, 2011 vol. 32, # 12 p. 4444 - 4446

(continuación)

No.	Anilina	Referencia
xxv		WO2006/129100 A1,
xxvi		Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010, vol. 20, # 3 p. 1169 - 1172
xxvii		Journal of Medicinal Chemistry, 1996, vol. 39, # 26 p. 5236 - 5245
xxviii		Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2008, vol. 16, # 3 p. 1206 - 1217
xxix		US2009/82379 A1

- 5 Compuesto intermedio xxx: Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8 -hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo



xxx

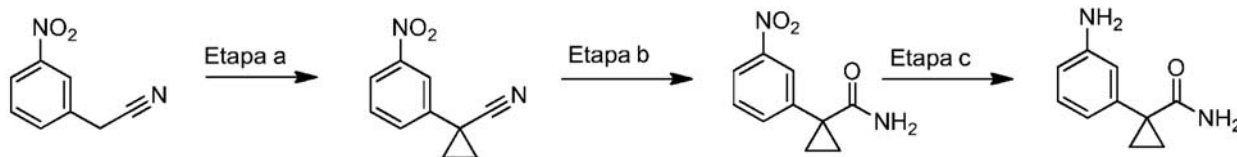
- 10 Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido [2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona (41 g, 72,8 mmol) (preparada de acuerdo con la referencia WO2005121142) en acetonitrilo (300 mL), trietilamina (30,4 mL, 218 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (3,48 g, 36,4 mmol) se añadieron lentamente seguido de la adición de cloruro de p-toluenosulfonilo (27,8 g, 146 mmol) en acetonitrilo (300 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 24 h. A
15 la mezcla de reacción se le añadió metanol (220 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (40,5 g, 78%)

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,95 (dd, *J* = 1,6 y 9,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 1,2 y 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,92 (d, *J* = 16Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

MS (ESI): 717,9.

25

Compuesto intermedio xxxi: Esquema de síntesis de 1-(3-aminofenil)ciclopropanocarboxamida:



5 Etapa a: Síntesis de 1-(3-nitrofenil)ciclopropanocarbonitrilo

Se añadió gota a gota una solución de 2-(3-nitrofenil)acetonitrilo (2,5 g, 15,42 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,329 mL, 15,42 mmol) en DMSO/Et₂O (1:1, 10 mL) una suspensión de NaH (1,233 g, 30,8 mmol) en DMSO (Volumen: 10 mL, Proporción: 1,000), manteniendo la temperatura a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de IPA (2 mL) y agua; se repartió entre agua (300 mL) y EtOAc (300 mL). La fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-(3-nitrofenil)ciclopropanocarbonitrilo (1,799 g, 9,56 mmol).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19-8,16 (m, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,58 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H).

GCMS: 188,01 [M⁺]

20 Etapa b: Síntesis de 1-(3-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida:

A una solución de 1-(3-nitrofenil)ciclopropanocarbonitrilo (1,6 g, 8,50 mmol) en 2-Propanol (50 mL) se le añadió cloruro de trietilbencilamonio (0,058 g, 0,255 mmol) y solución acuosa de KOH al 25% (5 mL). La solución resultante se agitó durante 5 min y se añadió H₂O₂ (10 mL, 98 mmol, aproximadamente una solución al 30% en agua). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en agua (200 mL). El precipitado se filtró y se secó para obtener 1-(3-nitrofenil)ciclopropano carboxamida (1,104 g, 5,36 mmol, 63% de rendimiento).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31-8,13 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H).

GCMS: 206,04 [M⁺]

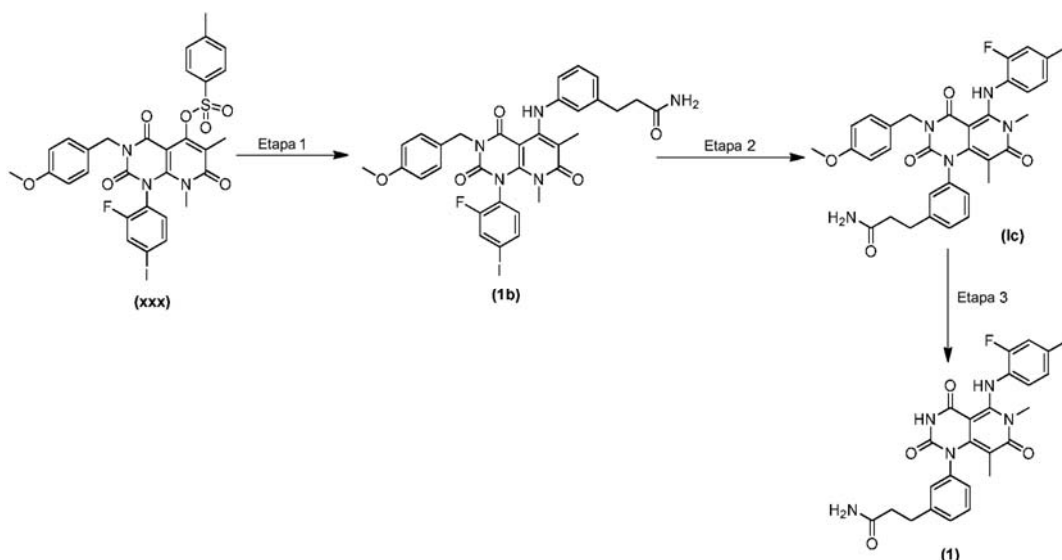
35 Etapa c: Síntesis de 1-(3-aminofenil)ciclopropanocarboxamida

Se añadió trietilsilano (7,75 mL, 48,5 mmol) gota a gota a una suspensión de 1-(3-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida (1 g, 4,85 mmol) y Pd/C (10%, 250 mg) en MeOH (20 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó y se trituró en hexano para obtener los cristales que se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título (0,68 g).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,04 (s ancho, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 6,49-6,45 (m, 2H), 5,90 (s ancho, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,26-1,23 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H).

45 GCMS: 176,07 [M⁺]

Ejemplo-1: Síntesis de 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 1).



Etapa 1: Síntesis de 3-(3-((1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino)fenil)propanamida (1b)

5

A una solución agitada de 4-metilbenzeno sulfonato de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (xxx) (2 g, 2,79 mmol) en DMA (5 mL) se le añadió 2,6-lutidina (0,597 g, 5,57 mmol) y 3-(3-aminofenil)propanamida (compuesto intermedio xxvi) (0,915 g, 5,57 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua hasta que se obtuvo un precipitado sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y una pequeña cantidad de MeOH. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM:Metanol (9:1), para producir el compuesto del título (1b) (1,7 g) [m/z = 710,20 (M+1)].

10

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,2 (s, 1H), 7,97 (dd, 2,0 y 9,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,20 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6,86 (m, 3H), 6,76 (m, 3H), 5,00 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,75 (m, 5H), 2,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (1c)

20

A una solución de 3-(3-((1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido [2,3-d]pirimidin-5-il)amino)fenil)propanamida (1b) (1,7 g, 2,396 mmol) en THF (8 mL) se le añadió metóxido de sodio (solución al 30% en MeOH) (0,431 mg, 2,396 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó mediante la adición de una solución de HCl 2 N. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se recristalizó en IPA, metanol y agua para producir el compuesto del título (1c) (1,5 g, 88%) [m/z = 710,20 (M+1)].

25

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2 Hz y 10,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,2 Hz y 9,6 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,22 (m, 5 H), 6,98 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,67 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 2,78 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 3 H).

Etapa 3: Síntesis de 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (1)

35

Se añadió cloruro de aluminio (2,82 g, 21,14 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (1c) (1,500 g, 2,114 mmol) en anisol (15 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, luego se inactivó mediante la adición de MeOH (15 mL) y HCl 2 N(0,5 mL). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1) (0,450 g, 44%) [m/z = 590,1 (M+1)].

40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2 y 10,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (s ancho, 1H), 7,26 (s ancho, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s ancho, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,19 (s, 3H).

45

Los compuestos dados a continuación en la Tabla 2: se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 1 con los compuestos intermedios indicados anteriormente con variaciones apropiadas en reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

5

Tabla 2:

Comp. No.	Comp. interm. No.	Nombre	Datos analíticos
2	xxiv	N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-iodo fenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,62 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 6,96 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 3,06 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,58-0,57 (m, 2H) MS: <i>m/z</i> 602,1 (M+1).
3	i	1-(3-(azetidín-1-carbonil)fenil)- 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7 (1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,59 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 and 10,0 Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 3H), 6,96 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 4,28-4,26 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,18 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 602,1 (M+1).
4	ii	N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H-il)fenil)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,58 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, <i>J</i> = 4Hz), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 10,0 Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8Hz), 3,38 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,59-0,57 (m, 2H), 0,36-0,35 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 615,9 (M+1).

(continuación)

Comp. No.	Comp. interm. No.	Nombre	Datos analíticos
5	xxv	2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1 (2H-il)fenoxi)-N-metilacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,57 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 3H), 6,94 (t, 1H, <i>J</i> = 8Hz), 4,48 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), MS: <i>m/z</i> 606,0 (M+1).
6	iii	N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H-il)fenoxi)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,58 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 10,0 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,37 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,02-6,92 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,69-2,65 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,64-0,59 (m, 2H), 0,48-0,46 (m, 2H), MS: <i>m/z</i> 632,0 (M+1).
7	xxi	5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(morfolín-4-carbonil) fenil) pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7 (1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,61 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 2 & 10,4 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 5H), 6,96 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,61-3,39 (m, 6H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), MS: <i>m/z</i> 631,9 (M+1).
8	v	1-(3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido [4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H, 6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,64 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 2 & 10,4 Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 5H), 6,96 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,68 (s ancho, 2H), 3,29-3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 680,0 (M+1).
9	vi	2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1 (2H-il)fenil)-2-metilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,57 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 2 & 10,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 1,2 & 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,16 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 603,9 (M+1).

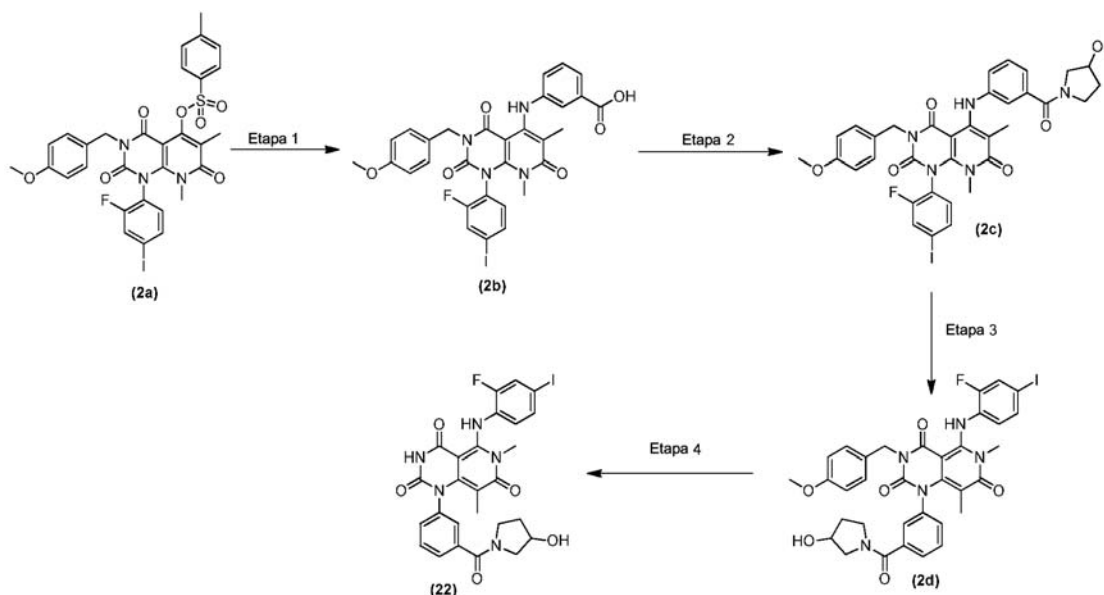
10	viii	2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,57 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 & 10 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 1,2 & 8,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 3H), 6,94 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), MS: m/z 604,0 (M+1).
11(Ej. de Ref.)	vii	2,2-difluoro-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil) acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,63 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 & 10,4 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 5H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), MS: m/z 612,0 (M+1).
12	xix	N-(1-Carbamoilciclopropil)-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-1 (2H)-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,62 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 5,76 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,98-0,92 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H). MS: m/z 645,0 (M+1).
13	xiv	3-(5-((2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-1 (2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il) benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,63 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 y 8,4 Hz), 7,59-7,53 (m, 3H), 6,96 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,88 (dd, 2H, <i>J</i> = 2 y 11,2 Hz), 3,38 (dd, 2H, <i>J</i> = 2 y 12 Hz), 3,06 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,18 (s, 3H). MS: m/z 646,0 (M+1).
14	xiii	2-(3-(5-((2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,58 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 y 8,4 Hz), 7,55 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 y 8,4 Hz), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,22 (bs, 1H), 6,94 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,15 (bs, 1H), 4,88 (d, 1H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 3,06 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). MS: m/z 592,0 (M+1).
15	ix	3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-metilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,56 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8Hz), 7,36 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,94 (t, 1H, <i>J</i> = 8Hz), 3,05 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,37-2,35 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), MS: m/z 602,9 (M+1).

(continuación)

Comp. No.	Comp. interm. No.	Nombre	Datos analíticos
16	xxvii	2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,57 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6 y 10,4 Hz), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,37 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,04-7,00 (m, 3H), 6,94 (t, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). MS: m/z 591,08 (M+1).
17	iv	1-(3-(1,1-dioxidotiazolidin-3-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido [4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H, 6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,62 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, <i>J</i> = 2,0 y 10,4Hz), 7,60-7,54 (m,5H), 6,96 (t, 1H <i>J</i> = 8,4 Hz), 4,67 (bs, 2H), 3,99 (bs, 2H), 3,50 (t, 2H <i>J</i> = 7,4Hz). 3,06 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).
18	x	5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)- 1-(3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil) fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d] pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,60 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 Hz, <i>J</i> = 10,4Hz), 7,56-7,49 (m,3H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,95 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 4,81 (d, 1H, <i>J</i> = 3,6 Hz), 4,67 (bs, 2H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 2H), 1,21 (s, 3H). MS: m/z 645,8 (M+1).

19	xxviii	N-ciclopropil-3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11,35 (s ancho, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,82 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,32 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H). MS: m/z 630 (M+1).
20	xxii	2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)-2-metilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11,56 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 & <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,61 (s ancho, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,26 (s, 3H). MS: m/z 619,6 (M+1).
21	xxiii	5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11,60 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,56-7,40 (m, 5H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,61-3,37 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). MS: m/z 644,7 (M+1).
77	xxxi	1-(3-(5-((2-fluoro-4-iodo fenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)ciclopropanocarboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 11,57 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 0,8 y 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,17 (s ancho, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,09 (s ancho, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,34 (s ancho, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,98 (s ancho, 2H). MS: m/z 601,9 (M+1).

5 Ejemplo 2: Síntesis de 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (22).



10 Etapa 1: Síntesis del ácido 3-((1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo)amino)benzoico (2b)

15 A una solución agitada de 4-metilbenzeno sulfonato de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (2a) (2,0 g, 2,79 mmol) en DMA (5 mL) se le añadió 2,6-lutidina (0,98 mL, 8,36 mmol) y ácido 3-aminobenzoico (1,147 g, 8,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido

residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1), para producir el compuesto del título (2b) (1,4 g)

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 1,2 y 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 3H), 6,86(d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,04-4,94 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,52 (s, 3H). [m/z = 682,5 (M+1)].

10 Etapa 2: Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-((3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,8H)-triona (2c)

10 A una solución agitada del ácido 3-((1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino)benzoico (2b) (800 mg, 1,172 mmol) se le añadió EDC.HCl en THF (5 mL) (494 mg, 2,58 mmol), HOBT (395 mg, 2,58 mmol), DIPEA (0,819 mL, 4,69 mmol) y clorhidrato de pirrolidin-3-ol (290 mg, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ durante 6 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se eliminó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-((3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,8H)-triona (2c) (550 mg) que se transfirió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 1,6 y 9,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s ancho, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,04-4,93 (m, 3H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,26-1,23 (m, 1H). [m/z = 752,0 (M+1)].

25 Etapa 3: Síntesis de 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (2d)

30 A una solución agitada de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-((3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7(1H, 3H, 8H)-triona (550 mg, 0,732 mmol) en THF (2 mL) y metanol (1 mL), se le añadió K₂CO₃ (202 mg, 1,464 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de N₂. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se suspendió en HCl diluido (10 mL). La suspensión se extrajo varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (2d) cruda (500 mg) que se transfirió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

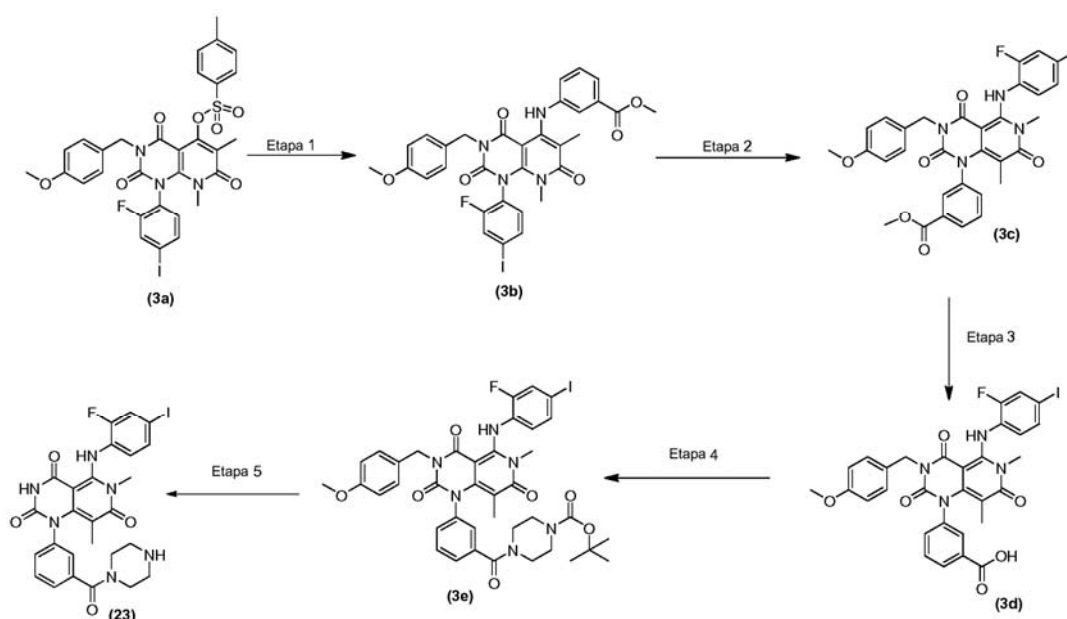
40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2,0 y 10,4 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 5H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,03-4,96 (m, 3H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,13-3,12 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,19-1,15 (m, 1H). [m/z = 751,80 (M+1)].

Etapa 4: Síntesis de 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H, 3H, 6H)-triona

45 Se añadió cloruro de aluminio (0,887 g, 6,65 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H, 3H, 6H)-triona (2d) (0,500 g, 0,665 mmol) en Anisol (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se inactivó mediante la adición de MeOH (15 mL) y HCl 2 N (0,5 mL). La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (22) (0,13 g).

55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 1,6 y 10,4 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 5H), 6,96 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,0 (s ancho, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,24-1,21 (m, 1H). [[m/z = 631,50 (M+1)].

Ejemplo-3: Síntesis de 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-1-(3-(piperazin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H, 3H, 6H)-triona (Compuesto 23).



Etapa 1: Síntesis de 4-metilbenceno sulfonato de 3-((1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino)benzoato de metilo (3b)

5 A una solución agitada de 4-metilbenceno sulfonato de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (3a) (8,70 g, 12,13 mmol) en DMA (10 mL) se le añadió 2,6-lutidina (3,5 mL, 30,3 mmol) y 3-aminobenzoato de metilo (5,5 g, 36,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido residual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con Hexano: acetato de etilo, para producir el compuesto del título (3b) (4,2 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,04-4,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,53 (s, 1H). [*m/z* = 630,7 (M+1)].

20 Etapa 2: Síntesis de 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il) benzoato de metilo (3c)

25 A una solución agitada de 3-((1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il)amino) benzoato de metilo (3b) (3,20 g, 4,59 mmol) en THF (5 mL) y metanol (10 mL), se le añadió K₂CO₃ (2,54 g, 18,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de N₂. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se suspendió en agua, el producto precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (3c),

30 (2,1 g). El producto crudo se transfirió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

[*m/z* = 697,0 (M + 1)].

35 Etapa 3: Síntesis del ácido 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzoico (3d)

40 Una mezcla de 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il) benzoato de metilo (0,500 g, 0,718 mmol) y LiOH·H₂O (0,120 g, 2,87 mmol) en THF (5,0 mL), MeOH (5,0 mL) y agua (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se aciduló con HCl 1 N hasta que se precipitó el sólido. El producto se recogió por filtración y se trituró en pentano, el secado de este sólido al vacío produjo el compuesto del título (3d), (0,312 g, 63,7%); que se llevó adelante para la siguiente etapa sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,24 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H), 7,79 (dd, *J* = 1,6 y 10,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). [*m/z* = 683,0 (M+1)].

5 Etapa 4: Síntesis de 4-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)benzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3e)

A una solución agitada del ácido 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)benzoico (1 g, 1,465 mmol), se le añadieron EDC (0,421 g, 2,198 mmol), HOBT (0,337 g, 2,198 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,409 g, 2,198 mmol) en THF (5 mL); se enfrió a 0°C, se añadió la base de Hunig (0,512 mL, 2,93 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de N₂ durante 2 ha temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se separó y se extrajo nuevamente la fase acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío para obtener el producto crudo, que se transfirió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

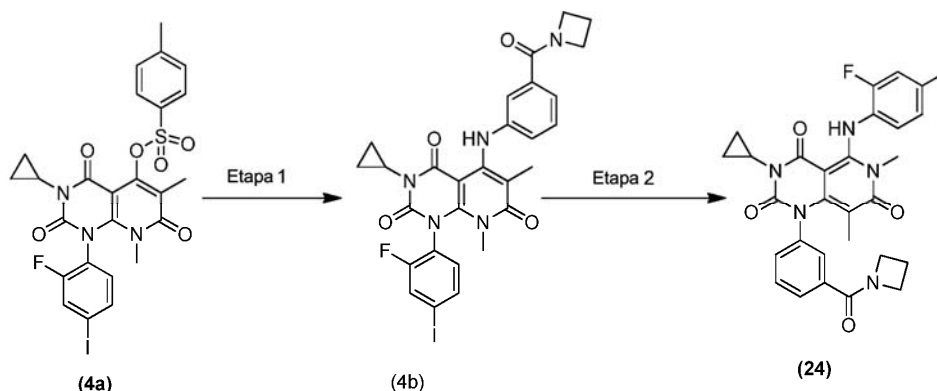
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (dd, *J* = 2,0 y 6,0 Hz, 1H), 7,58-7,46 (m, 5H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58-3,30 (m, 6H), 3,09 (s, 3H), 1,40 (s, 9 H), 1,17 (s, 3H).

20 Etapa 5: Síntesis de 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-1-(3-(piperazin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (23).

Se añadió cloruro de aluminio (1,57 g, 11,76 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 4-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)benzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 1,176 mmol) en Anisol (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se añadió metanol (10 mL) gota a gota y la mezcla resultante se concentró al vacío. Se añadió amoniaco acuoso al residuo resultante y la mezcla de reacción se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra para proporcionar el compuesto del título (23) (0,113 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,78 (dd, *J* = 2 & 10,4 Hz, 1H), 7,56-7,39 (m, 5H), 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,54-3,25 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,73-2,64 (m, 4H), 1,21 (s, 3H). [*m/z* = 630,4 (M+1)].

35 Ejemplo 4: 1-(3-(azetidina-1-carbonil)fenil)-3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodo-fenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H, 3H, 6H)-triona (Compuesto 24)



40 Etapa 1: Síntesis de 5-((3-(azetidina-1-carbonil)fenil)amino)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,8H)-triona. (4b)

En un tubo sellado se colocaron 4-metilbencenosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (4a) (0,5 g, 0,78 mmol), (3-aminofenil)(azetidina-1-il)metanona (compuesto intermedio 1) (0,27 g, 1,56 mmol) en la mezcla y se añadieron DMA (2 mL) y 2,6-lutidina (0,42 mg, 3,92 mmol) y la mezcla se calentó a 130°C durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, el sólido separado se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,11 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,13 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 1,6 & 9,2 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,37 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 4,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 7,6

Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,01-0,99 (m, 2H), 0,72-0,63 (m, 2H). [m/z = 642,1 (M+1)].

5 Etapa 2: Síntesis de 1-(3-(azetidina-1-carbonil)fenil)-3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (24)

10 Se colocó 5-((3-(azetidina-1-carbonil)fenil)amino)-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,8H)-triona (4b) (0,11 g, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) a temperatura ambiente, se añadió metóxido de sodio (25% en MeOH, 371 mg, 1,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante HPLC. Después del consumo completo del sustrato, la mezcla de reacción se diluyó con HCl (2 mL, 2 N) y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió DCM (20 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto del título (0,09 g).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,05 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,97-0,95 (m, 2H), 0,72-0,60 (m, 2H). ESI-MS: [m/z = 642,1 (M+1)].

20 Los compuestos suministrados a continuación en la Tabla 3 se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 4 con los compuestos intermedios indicados anteriormente y con variaciones apropiadas en reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

Tabla 3

Comp. No.	Comp. intermedio No.	Nombre	Datos analíticos
25	iii	N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenoxi)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 4Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 10,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,68-2,51 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 0,96-0,95 (m, 2H), 0,68-0,59 (m, 4H), 0,48-0,44 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 672,0 (M+1).
26	xxviii	2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,08 (s ancho, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,38 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,59 (s ancho, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,65 (s ancho, 2H). MS: <i>m/z</i> 616,1 (M+1).
27	xxix	3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-1-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)pirido [4, 3-d] pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H) -triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,04 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 10,4 Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 5H), 6,94 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,47-3,29 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,66-2,63 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H), MS: <i>m/z</i> 656,0 (M+1).
28	vi	2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido [4,3-d] pirimidin-1(2H-il)fenil)-2-metilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,10 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,97-6,89 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,62-2,61 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 0,96-0,95 (m, 2H), 0,68 (s ancho, 2H). MS: <i>m/z</i> 644,1 (M+1).
29	viii	2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido [4,3-d] pirimidin-1(2H-il)fenil)-N,N-dimetil acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,07 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,92 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,67(s ancho, 2H). MS: <i>m/z</i> 644,3 (M+1).

25

(continuación)

Comp. No.	Comp. intermedio No.	Nombre	Datos analíticos
30 (Ej. de Ref.)	vii	2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2,2-difluoroacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,42 (s ancho, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6 & 10,4 Hz), 7,65-7,54 (m, 5H), 6,94 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,70-0,66 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 652,0 (M+1).
31	xvi	2-(3-(3-Ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-(oxetan-3-il) acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 7,77 (d, 1H, <i>J</i> = 9,6 Hz), 7,53 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,38 (t, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,91 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 4,76-4,73 (m, 1H), 4,71-4,67 (m, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,55-2,54 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,7-0,6 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 672,0 (M+1).
32	xiii	2-(3-(3-Ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,08 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,30 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,22 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,14 (d, 1H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 4,88 (d, 1H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,0-0,9 (m, 2H), 0,7-0,6 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 632,0 (M+1).
33	xvii	3-Ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-1-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxo etil) fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d] pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,11 (s ancho, 1H), 7,78 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6 y 10,4), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,91 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 5,72 (s ancho, 1H), 4,42 (s ancho, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,89-3,59 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,63-2,60 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,65-0,64 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 672,0 (M+1).
34	xxvi	3-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,06 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,92 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (s ancho, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,36 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 630,1 (M+1).
35	xxvii	2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,05 (s, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 10,0 y 1,6 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,42 (s ancho, 1H), 7,37 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,93 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,68-0,66 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 632,1 (M+1).
36	ix	3-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-metilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,32 (s, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 9,6 y 2 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,71 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,4 (s ancho, 1H), 3,2 1 (s, 3H), 3,00 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,76-2,72 (m, 4H), 2,47 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,16-1,11 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 643,58 (M+1).
37	xxiv	N-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,53-8,52 (d, 1H, <i>J</i> = 4,4Hz), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 3H), 6,96-6,92 (t, 1H, <i>J</i> = 8Hz), 3,08 (s, 3H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,70-0,68 (m, 4H), 0,60-0,56 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 642,0 (M+1).

(continuación)

Comp. No.	Comp. intermedio No.	Nombre	Datos analíticos
38	iv	3-ciclopropil-1-(3-(1,1-dioxidotiazolidin-3-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7 (1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,03 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6Hz y 10,4 Hz), 7,60-7,54 (m, 5H), 6,96-6,92 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8Hz), 4,65 (s ancho, 2H), 4,01 (s ancho, 2H), 3,48 (t, 2H <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,07 (s, 3H), 2,66-2,55 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,98-0,90 (m, 2H), 0,72-0,60 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 705,9 (M+1).
39	v	3-ciclopropil-1-(3-(1,1-dioxidotiomorfoline-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-iodo fenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> ₁), δ 11,29 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,39-7,37 (m, 1H), 6,73 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4Hz), 4,18-4,14 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,17-3,13 (m, 4H), 2,78-2,74 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,16-1,14 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 719,9 (M+1).
40	xviii	N-ciclopropil-3-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)propanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,07 (s,1H), 7,94-7,77 (m, 1H), 7,91-7,90 (d, 1H, <i>J</i> = 3,6Hz), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 3H), 6,89 (t, 1H <i>J</i> = 8Hz), 3,07 (s, 3H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,51(s ancho, 2H), 2,31 (s ancho, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,65 (s ancho, 2H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,31-0,30 (s ancho, 2H). MS: <i>m/z</i> 670 (M+1).
41	iii	N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenoxi)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,19 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 2 y 10,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 3H), 6,94 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,64-0,59 (m, 2H), 0,47-0,43 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 645,7 (M+1).
42	xxviii	2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,20 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 10,4 Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 3H), 6,95-6,90 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 590,0 (M+1).
43	vi	2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetra hidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il) fenil)-2-metilpropanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,25 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,18 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 618,1 (M+1).
44	viii	2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetra hidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il) fenil)-N,N-dimetilacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,19 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 & 10 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,20 (m, 4H), 6,92 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 618,1 (M+1).
45	vii	2,2-difluoro-2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H-il)fenil)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,20 (s, 1H), 8,41 (s ancho, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,2 & 10,0 Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 5H), 6,94 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,21(s, 3H), 1,14 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 626,0 (M+1).

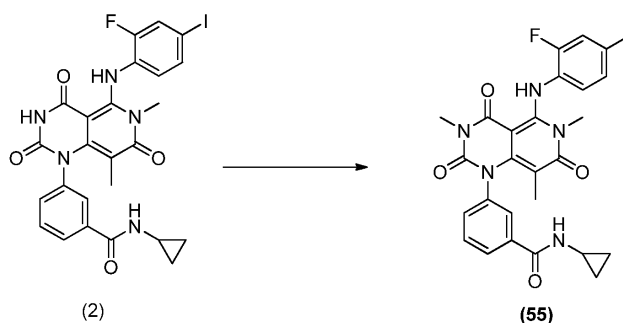
46	xv	1-(3-(2-(Azetidín-1-il)-2-oxoetil)fenil)-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,20 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 10 & 1,6), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 4,15 (t, 2H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,83 (t, 2H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,43 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,2 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 630,0 (M+1).
47	xiii	2-(3-(5-((2-Fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,21 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6 & 8,8 Hz), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,48-7,33 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 6,92 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,15 (s ancho, 1H), 4,88 (d, 1H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 605 (M+1).

(continuación)

Comp. No.	Comp. intermedio No.	Nombre	Datos analíticos
48	xvii	5-((2-Fluoro-4-iodofenil)amino)-1-(3-(2-(3-hidroxiacetidín-1-il)-2-oxoetil)fenil)-3,6,8-trimetilpirido [4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H) - triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,20 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, <i>J</i> = 9,6 Hz), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 5,72 (d, 1H, <i>J</i> = 6), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,32-4,01 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,2 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 646 (M+1).
49	xi	3-(5-((2-Fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetra hidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)-N-(oxetan-3-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,18 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 10,4 y 2 Hz), 7,59-7,54 (m, 3H), 6,95 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 4,85 (t, 1H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 632,0 (M+1).
50	xvi	2-(3-(5-((2-Fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-(oxetan-3-il) acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,20 (s, 1H), 8,85 (d, 1H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 7,78 (d, 1H, <i>J</i> = 10,4 Hz), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 3H), 6,92 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 2H), 4,38 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 3,46 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 646,0 (M+1).
51	xii	3-(5-((2-Fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il) benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ 11,41 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,71 (s ancho, 1H), 7,57-7,46 (m, 4H), 6,72 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 6,46 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,74 (s ancho, 1H), 4,12-3,82 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,35 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 646,0 (M+1).
52	xiv	3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro -2H-piran-4-il) benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 & 8,4 Hz), 7,59-7,54 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,86 (dd, 2H, <i>J</i> = 2 & 9,2 Hz), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,19 (s, 3H).

53	xx	3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro pirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil) benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ:11,2 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,91-7,78(m, 3H), 7,58-7,51 (m, 3H), 6,96 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8Hz), 4,79 (t, 1H, <i>J</i> = 6Hz), 3,52 (s ancho, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 0,75-0,70 (m, 4H). MS: <i>m/z</i> 646,0 (M+1).
78	xxxi	1-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetra hidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il) fenil)ciclopropano carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,05 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 4H), 7,19 (s ancho, 1H), 6,93 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,97 (s ancho, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 1H), 1,35 (s ancho, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,98-0,93 (m, 4H), 0,69-0,65 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 642,0 (m+1).

5 Ejemplo-5: N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 54)



10 A una mezcla de N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (2) (110 mg, 0,183 mmol) y K₂CO₃ (0,51 mg, 0,37 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió yodometano (9,15 µl, 0,146 mmol) en porciones. La solución se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio.
15 La capa orgánica se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna para producir el producto (55) (0,06 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 3H), 6,95 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 3,21 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,85-2,83 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,58-0,57 (m, 2H).
20

MS: *m/z* 616,1 (M+1)].

25 Los compuestos suministrados a continuación en la Tabla 4 se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 5 usando los compuestos preparados anteriormente como material de partida y con variaciones apropiadas en reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

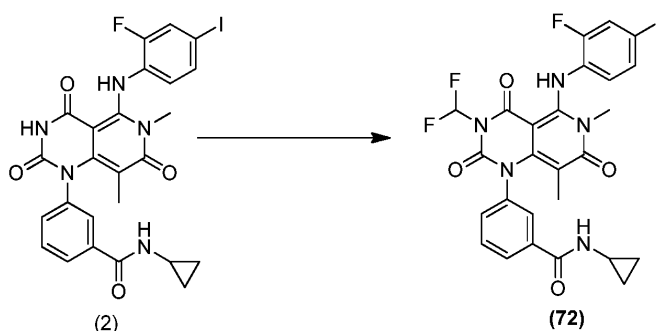
Tabla 4:

Comp. No.	Comp. intermedio No.	Nombre	Datos analíticos
55	2	N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, <i>J</i> = 4Hz), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,58-7,52 (m, 3H), 6,96 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 4,80 (t, 1H, <i>J</i> = 6 Hz), 3,93 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,58-0,57 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 646,1 (M+1)].

56	3	1-(3-(azetidin-1-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7 (1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,39 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,71 (t, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 4,4-4,28 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,41-2,33 (m, 2H), 1,34 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 616,1 (M+1)].
57	16	2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro pirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenoxi) acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,19 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 4,43 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 605,9 (M+1)].
58	4	N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil) acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, <i>J</i> = 4Hz), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 y 10,4 Hz), 7,55 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,2 y 8,4 Hz), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8Hz), 3,37 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,60-0,58 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 630,1 (M+1)].
59	4	N-ciclopropil-2-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6 y 10,4 Hz), 7,55 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 6,94 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 3,87 (q, 2H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,37 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,59-2,55 (m, 1H), 1,18 (s,3H), 1,11 (t, 3H, <i>J</i> = 9 Hz), 0,60-0,58 (m, 2H), 0,35-0,33 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 643,9 (M+1)].
60	5	2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro pirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il) fenoxi)-N-metilacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,07-8,06 (d, 1H, <i>J</i> = 4Hz), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 y 10,4 Hz), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 4,47 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,64 (d, 3H, <i>J</i> = 4Hz), 1,23 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 616,1 (M+1)].
61	1	3-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenil) propanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,25 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 2 y 10,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,87 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). MS: <i>m/z</i> 618,1 (M+1)].
62	2	N-ciclopropil-3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,61-7,52 (m, 3H), 6,97 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,17-1,08 (m, 6H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,58-0,57 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 630,1 (M+1)].
63	7	5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-1-(3-(morfolin-4-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin - 2,4,7(1H, 3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,17(s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> -10,4 Hz, 1H), 7,57-7,44 (m, 5H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,62-3,36 (m, 8H), 3,21(s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 645,9 (M+1)].
64	2	2-(1-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,89-7,78 (m, 3H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,03 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,12 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,87-2,82 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 3H), 0,88-0,84 (m, 2H), 0,70 (m, 2H)

65	8	1-(3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3,6,8-trimetilpirido [4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,17(s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 2 & 10,4 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 5H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,00-3,69 (m, 4H), 3,38-3,26 (m, 4H), 3,22(s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 694,0 (M+1)].
66	8	1-(3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-carbonil)fenil)-3-etil-5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido [4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,20 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 & 10,4 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 5H), 6,97 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,88 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,28-3,27 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). MS: <i>m/z</i> 708,0 (M+1)].
67	10	2-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,23 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,6 & 10,4 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 6,95 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). MS: <i>m/z</i> 632,5 (M+1)].
68	1	3-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)fenil) propanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,20 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 10,4 y 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s ancho, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 6,93 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (s ancho, 1H), 3,20 (s,3H), 3,08 (s, 3H),2,82 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz,2H), 1,19(s, 3H). MS: <i>m/z</i> 604,1 (M+1)].
69	2	N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil)amino)-3-isopropil-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,21 (s, 1H), 8,54-8,53 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 7,86-7,77 (m, 3H), 7,59-7,52 (m, 3H), 6,99-6,95 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8Hz), 4,97-4,94 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 6H), 1,16 (s, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,59-0,56 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 644,1 (M+1)].
70	2	3-(3-allil-5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il)-N-ciclopropil benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,16 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, <i>J</i> = 4Hz), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,59-7,53 (m, 3H), 6,98 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4Hz), 5,85-5,80 (m, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,44 (d, 2H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,58-0,57 (m, 2H). MS: <i>m/z</i> 641,4 (M+1)].
71	16	2-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-6,8-dimetil-3-(oxetan-3-il)-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi) acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,05 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,97-6,89 (m,3H), 6,75 (t,1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,51 (s, 1H), 5,72 (s,1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,90-4,82 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,44 (s, 3H). MS: <i>m/z</i> 648,0 (M+1)].
79	77	1-(3-(5-((2-fluoro-4-iodofenil) amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d] pirimidin-1(2H)-il) fenil) ciclopropanocarboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ 11,19 (s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 2 y 10,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 4H), 7,33 (s ancho, 1H), 6,94 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,09 (S, 3H), 1,35 (s ancho, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,98 (s ancho 2H). MS: <i>m/z</i> 616,0 (m+1).

Ejemplo 6: N-ciclopropil-3-(3-(difluorometil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 72)

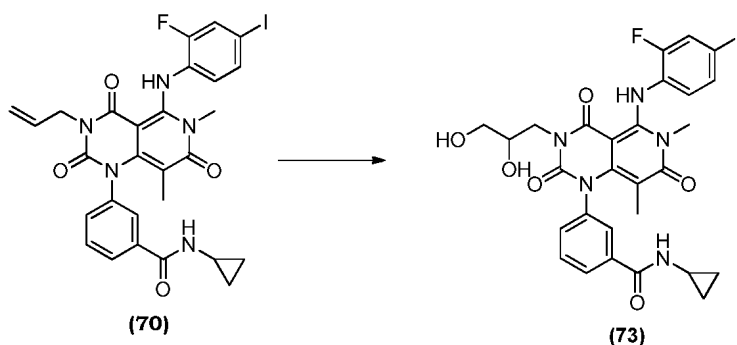


5 Se añadieron 5 mL de DMF a N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 2) (200 mg, 0,333 mmol), a la mezcla se añadió carbonato de potasio (230 mg, 1,663 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C durante un período de 20 minutos y se
10 añadió clorodifluoroacetatos de sodio (101 mg, 0,665 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna para producir el producto (72) como un sólido (0,05 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 10,53 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,65-7,51(m, 4H), 7,07-7,03 (t, 1H *J* = 8 Hz), 3,09 (s, 3H), 2,85-2,82 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,59-0,58 (m, 2H).

20 MS: *m/z* 651,9 (M+1)].

Ejemplo 7: N-ciclopropil-3-(3-(2,3-dihidroxipropil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 73)

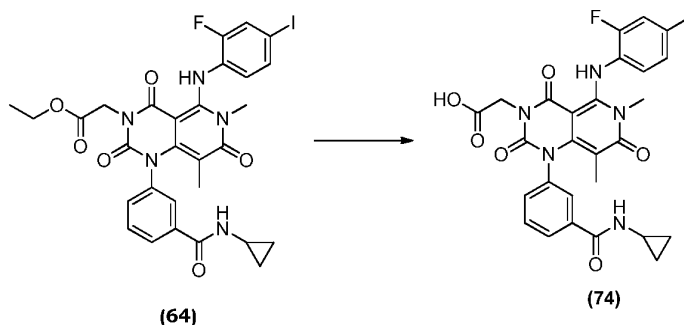


25 A una solución agitada de 3-(3-aliil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-ciclopropilbenzamida (compuesto 70) (180 mg, 0,281 mmol) y N-óxido de 4-metilmorfolina (32,9 mg, 0,281 mmol) en THF (3 mL) se le añadió lentamente tetraóxido de osmio (10% en agua) (0,088 mL, 0,281 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió agua (20 mL) a la mezcla de
30 reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de hexano-acetato de etilo 90% en hexano como eluyente para producir el producto (73) (100 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,56 (d, 1H, *J* = 4Hz), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 3H), 6,96 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 4,79 (d, 1H, *J* = 5,6), 4,59 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,58-0,57 (m, 2H).

40 MS: *m/z* 676,1 (M+1)].

Ejemplo 8: Ácido 2-(1-(3-(ciclopropilcarbamoi)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acético (Compuesto 74)



A una solución de 2-(1-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de etilo (compuesto 64) (66 mg, 0,096 mmol) en THF: agua (2 mL, 7:3) se le añadió hidróxido de litio (8,06 mg, 0,192 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trató con HCl 2 N, el precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir el producto puro (74) (28 mg).

¹HNMNR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 13,09 (s ancho, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,03 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,86-2,83 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,70-0,68 (m, 2H), 0,58-0,50 (m, 2H).

MS: *m/z* 659,9 (M+1)].

Ejemplo 9:

Separación enantiomérica de 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (compuesto 47)

El compuesto 47 se separó enantioméricamente usando HPLC preparativa mediante los métodos descritos a continuación.

Método 1

Columna: CHIRAL PAK IA, 250 mm X 4,6 μ. Flujo de 1,5 mL/min, fase móvil: A = hexano: IPA (90:10% v/v, 0,1% de DEA), B = MeOH: EtOH (1: 1). A: B = 60:40 v/v

Método 2

Columna: CHIRAL IA, 250 mm X 4,6 μ. Flujo de 1,5 mL/min, fase móvil: A = n-hexano: IPA (90:10% v/v, 0,1% de DEA), B = MeOH: EtOH (1: 1). A:B = 85:15 v/v

(R)-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 75)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s,1H), 7,78 (dd,1H, *J* = 2 y 8,4 Hz), 7,55 (d,1H, *J* = 8,4 Hz), 7,48-7,33 (m, 5H), 7,22 (s,1H), 6,93 (t,1H, *J* = 8,4 Hz), 6,15 (s ancho,1H), 4,88 (d,1H, *J* = 4,8 Hz), 3,21(s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). MS:

m/z 606,1 (M+1)].

Tiempo de retención 6,56.

(S)-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 76)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s,1H), 7,78 (dd,1H, *J* = 2 y 8,4 Hz), 7,55 (dd,1H, *J* = 1,2 y 7,2 Hz), 7,48-7,33 (m, 5H), 7,22 (s,1H), 6,93 (t,1H, *J* = 8,4 Hz), 6,15 (s ancho, 1H), 4,88 (d,1H, *J* = 4,8 Hz), 3,21(s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

MS: *m/z* 606,1 (M+1)].

Tiempo de retención es 8,93.

Actividad farmacológica:

Experimentos *in vitro*:

5 Ejemplo A: identificación de compuestos que inhiben la actividad MEK quinasa

10 En una reacción de 25 µL, se incubaron la enzima MEK (concentración final 2-4 µg/mL) y el sustrato ERK (concentración final 50-100 µg/mL) con diversas concentraciones de compuestos de ensayo (diluidos de forma tal que la reacción tenía 1% de DMSO), a 25-30°C durante 20 a 120 minutos en una incubadora con agitador. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP. Las reacciones se terminaron mediante la adición de un volumen igual de reactivo KinaseGlo (Promega), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las placas se leyeron en un luminómetro. Los cálculos de IC₅₀ se realizaron utilizando GraphPad Prism 5.

15 Los valores de IC₅₀ de los compuestos de la invención se proporcionaron a continuación en la Tabla 5. Los compuestos que exhibían IC₅₀ en el intervalo de 1 nM a 499 nM se agruparon como 'a', los compuestos que exhibían valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,5 µM a 1,5 µM se agruparon como 'b', y los compuestos que exhibían un valor IC₅₀ en el intervalo de 1,6 µM a 3,0 µM se agruparon como 'c'.

Tabla 5: Actividad de inhibición de la MEK quinasa de los compuestos (IC₅₀):

Grupo	Compuesto No.
A	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11*, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30*, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 46, 48, 50, 54, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 73, 76, 77, 78, 79
B	3, 25, 36, 42, 45, 47, 49, 51, 52, 55, 56, 59, 75.
C	22, 53, 69, 71, 72, 74.

20

El asterisco indica un ejemplo de referencia.

25 Ejemplo-B: Análisis de la fosforilación de ERK

Este ensayo se llevó a cabo con células de melanoma humano, células de cáncer de colon humano y de ratón. Las células se trataron durante 1 h con diversas concentraciones de compuestos de prueba. El análisis de fosforilación de ERK se realizó usando el kit AlphaScreen SureFire Phospho-ERK 1/2 (Perkin Elmer), siguiendo las instrucciones del fabricante. El % de inhibición de la fosforilación de ERK se determinó como:

30 $100 - \left\{ \frac{\text{prueba de RFU} - \text{control del regulador de lisis de RFU}}{\text{control tratado con vehículo de RFU} - \text{control del regulador de lisis de RFU}} \right\} \times 100$. Los compuestos preparados se analizaron usando el procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6. Porcentaje de inhibición a concentraciones de 0,01 nM, 0,03 nM, 0,1-0,9 nM, 1 nM a 3 nM, 4-100 nM y >100 nM, para los ejemplos indicados se establece en la presente memoria. El porcentaje de inhibición a las concentraciones descritas anteriormente para los compuestos establecidos se presentan en los siguientes grupos.

35

Tabla 6:

Concentración mínima (nM) requerida para	Compuesto No.
≥80% de inhibición de pERK	
0,01	2, 6, 13, 31, 46, 49, 51, 66
0,03	35
0,-,0,9	5, 9, 10, 11*, 17, 21, 24, 25, 28, 29, 38, 41, 42, 43, 44, 47, 60, 65, 67, 78, 77
1-3	1, 3, 4, 8, 15, 16, 20, 27, 30*, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 45, 48, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 68, 75
4-100	7, 12, 14, 18, 19, 22, 23, 26, 40, 50, 52, 53, 55, 62, 71, 72, 73, 76, 79
>100	69, 74

40 El asterisco indica un ejemplo de referencia

Ejemplo C: análisis de la fosforilación de MEK mediada por B-Raf

Este ensayo se llevó a cabo con células de melanoma humano. Las células se trataron durante 1 h con diversas concentraciones de los compuestos de prueba. El análisis de fosforilación de MEK (S218 y S222) se realizó utilizando el kit AlphaScreen SureFire Phospho-MEK (Perkin Elmer), siguiendo las instrucciones del fabricante. El % de inhibición de la fosforilación de ERK se determinó como:

5 $100 - \left\{ \frac{\text{prueba de RFU} - \text{control de regulador de lisis de RFU}}{\text{control de vehículo sometido a RFU} - \text{control de regulador de lisis de RFU}} \right\} \times 100$. El % de inhibición de la fosforilación de MEK a concentraciones de 100 nM, 10 nM y 1 nM para algunos de los compuestos de la presente invención se muestra en la tabla 7.

10

Tabla 7:

Compuesto No.	Concentración (nM)	% de Inhibición de fosforilación de MEK
Compuesto 2	100	96,4
	10	93,4
	1	72,2
Compuesto 5	100	97,4
	10	97,4
	1	93,9
Compuesto 16	100	94,71
	10	93,33
	1	89,24
Compuesto 29	100	76,4
	10	72,9
	1	52,9
Compuesto 37	100	92,39
	10	85,92
	1	54,69
Compuesto 57	100	83,01
	10	76,44
	1	63,31
Compuesto 77	100	85,5
	10	67,8
	1	49,0
Compuesto 78	100	75,4
	10	56,7
	1	42,6

Experimentos *in vivo*

15 Se aclimataron ratones atímicos desnudos en la habitación experimental para animales durante 15 días antes de la inoculación de la célula. Los ratones se inocularon por vía subcutánea a razón de 5×10^6 células COLO205/A375 (en 0,2 mL de PBS) de una suspensión de células individuales sin conglomerados con viabilidad del 98% en el flanco derecho de los ratones. La inoculación posterior de las células, la dimensión del tumor se midió con un calibrador Vernier digimatic (Mitutoyo, Japón) cuando el tumor se hizo palpable. El volumen tumoral se calculó usando la fórmula:

20

$$\text{Volumen del tumor en mm}^3 = (\text{Longitud} \times \text{Ancho} \times \text{Ancho}) / 2$$

25 Los ratones se dividieron aleatoriamente con base en el volumen tumoral en diferentes grupos con una media aproximadamente igual y una variación igual el día deseado después de la inoculación de las células. Todos los grupos recibieron por vía oral una vez/dos veces al día algunos compuestos de la invención y control de vehículo durante 21/22 días. Las mediciones tumorales se realizaron con calibrador Vernier dos veces por semana. Los pesos corporales de los ratones se registraron diariamente.

30 El cambio porcentual en el peso corporal se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{\text{Peso final del cuerpo} - \text{peso inicial del cuerpo}}{\text{Peso inicial del cuerpo}} \right) \times 100$$

35 El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral se calculó como:

$$= 1 - \left[\frac{(T_f - T_i)}{(C_f - C_i)} \right] \times 100$$

Donde, Tf y Ti, son los volúmenes tumorales de tratamiento final e inicial, y Cf y Ci son los volúmenes tumorales medios de control final e inicial, respectivamente.

El porcentaje de regresión tumoral (TR %) se calculó como:

5

$$= \left[\frac{(\text{Volumen tumoral el día final} - \text{Volumen tumoral el día inicial})}{(\text{Volumen tumoral el día inicial})} \right] \times 100$$

Los datos se analizaron mediante el software GraphPad Prism 5.00 usando ANOVA de dos vías seguido de prueba post hoc de Bonferroni. Las diferencias se consideraron significativas para los tratamientos * p <0,05, ** p <0,01 y *** p <0,001 frente al grupo de control del vehículo.

10

Los compuestos 2, 5, 9 y 35 se probaron para determinar el crecimiento tumoral en el modelo de ratones desnudos con xenoinjerto de Colo205 usando el procedimiento de ensayo proporcionado anteriormente; se encontró que el % de inhibición del crecimiento tumoral después de 20 días a una dosis de 1 mg/kg estaba en el intervalo de 60% a 100%.

15

La descripción anterior se considera ilustrativa únicamente de los principios de la divulgación. Además, dado que numerosas modificaciones y cambios serán evidentes para los expertos en la técnica, no se pretende limitar la divulgación a la construcción y el proceso exactos mostrados como se describe en el presente documento. De acuerdo con esto, todas las modificaciones y equivalentes adecuados pueden considerarse como que caen dentro del alcance de la divulgación y como se define en las reivindicaciones que siguen.

20

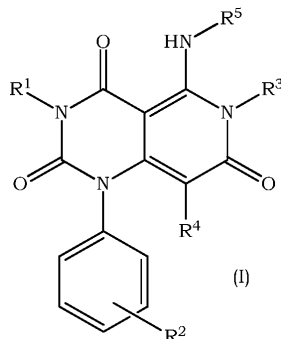
Las palabras "comprende", "que comprende", "incluye" y "que incluye" cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones tienen por objeto especificar la presencia de las características, números enteros, componentes o etapas indicadas, pero no excluya la presencia o adición de una o más características, números enteros, componentes o etapas adicionales de los mismos.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, sus combinaciones con un medicamento adecuado y su composición farmacéutica.

5



en el que:

10 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

15 R^2 se selecciona del grupo que consiste en $-(C(R^c))(R^d)_mC(=O)-N(R^6)R^7$, $-C(=O)N(R^8)R^9$ y $-O-(C(R^c))(R^d)_m-C(=O)-N(R^6)R^7$;

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

25 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

25 R^5 es arilo sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de R^a y R^b ;

30 R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; o R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

35 R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, o R^8 y R^9 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

35 con la condición de que tanto R^8 como R^9 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo; y

cuando R^8 y R^9 no forman parte de un heterociclo formado junto con el nitrógeno al que están unidos, al menos uno de los R^8 y R^9 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

40 R^a y R^b se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo;

40 R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alquilo sustituido o no sustituido; o R^c y R^d tomados junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

45 m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3 y 4;

adicionalmente en la que:

50 cuando el grupo alquilo o grupo alquenilo está sustituido, el grupo alquilo o grupo alquenilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{10a}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-OR^{10a}$, $-C(=O)N(\text{alquilo})R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(\text{alquilo})R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(\text{alquilo})R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo, y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo;

5 cuando el grupo cicloalquilo o el grupo cicloalquenilo está sustituido, el grupo cicloalquilo o cicloalquenilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{10b}$, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, y $-N(H)C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo, y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo;

10 cuando el grupo arilo está sustituido, el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, $-O$ -alquilo, $-O$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)alquilo$, $-N(H)alquilo$, $-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)C(=O)alquilo$, $-N(H)C(=O)alquilo$, $-C(=O)N(alquilo)alquilo$, $-C(=O)N(H)alquilo$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alquilo)alquilo$, $-SO_2N(H)alquilo$, $-SO_2NH_2$, $-NH-SO_2$ -alquilo, y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo;

15 cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, $-O$ -alquilo, O -perhaloalquilo, $-N(alquilo)alquilo$, $-N(H)alquilo$, $-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -perhaloalquilo, $-N(alquilo)C(=O)alquilo$, $-N(H)C(=O)alquilo$, $-C(=O)N(alquilo)alquilo$, $-C(=O)N(H)alquilo$, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N(alquilo)alquilo$, $alquilo-SO_2N(H)$, $-SO_2NH_2$, $alquilo-NH-SO_2$, y cicloalquilo $-NH-SO_2$;

20 cuando el grupo heterociclilo está sustituido, el grupo heterociclilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cuando la heterocíclico grupo está sustituido en un carbono del anillo del 'heterociclo', los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{10b}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-OC(=O)R^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)R^{10a}$, $-N(H)R^{10}$, $-N(alquilo)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(H)R^{10}$, $-N(H)C(=O)N(alquilo)R^{10}$; cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un nitrógeno del anillo del 'heterociclo', los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, $-SO_2R^{10a}$, $-C(=O)R^{10a}$, $-C(=O)OR^{10a}$, $-C(=O)N(H)R^{10}$, $-C(=O)N(alquilo)R^{10}$, $-NH-SO_2$ -alquilo y $-NH-SO_2$ -cicloalquilo; cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un azufre del anillo del "heterociclo", el azufre está sustituido con 1 o 2 grupos oxo;

30 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

35 R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

40 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.

45 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 y R^4 son independientemente alquilo sustituido o no sustituido, y/o en el que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o halógeno, y/o en el que R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, halógeno e hidroxilo; o R^c y R^d tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido o no sustituido.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que m es 1 o 2.

50 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido; o R^6 y R^7 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido.

55 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; o R^8 y R^9 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido; con la condición de que tanto R^8 como R^9 no sean hidrógeno al mismo tiempo, y cuando R^8 y R^9 no forman parte de un heterociclo formado junto con el nitrógeno al que están unidos, al menos uno de los R^8 y R^9 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

65 R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R³ y R⁴ son independientemente alquilo sustituido o no sustituido;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o halógeno;

5 R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, halógeno e hidroxilo, o R^c y R^d tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

10 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

15 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo sustituido o no sustituido; con la condición de que tanto R⁸ como R⁹ no sean hidrógeno al mismo tiempo, y cuando R⁸ y R⁹ no forman parte de un heterociclo formado junto con el nitrógeno al que están unidos, al menos uno de R⁸ y R⁹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, alilo, difluorometilo, ciclopropilo, 3-oxetanilo, -CH₂COOC₂H₅, -CH₂CH(OH)CH₂(OH), y -C₂H₄OH;

25 R³ y R⁴ son metilo;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, flúor o yodo;

30 R^c y R^d se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor e hidroxilo, o R^c y R^d tomados junto con el carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

35 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y 3-oxetano; o R⁶ y R⁷ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman azetidínilo o 3-hidroxiacetidínilo;

40 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con -C(=O)NH₂ o -CH₂OH, 3-oxetanilo, tetrahidrofuran-3-ilo y tetrahidro-2H-piranilo, o R⁸ y R⁹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman 1,1-dioxidotiazolidínilo, 1,1-dioxidotiomorfolínilo, morfolínilo, azetidínilo, 1-pirrolidínilo, piperazínilo, 4-metilpiperazínilo, 3-hidroxi-pirrolidínilo o 4-hidroxi-piperidínilo; con la condición de que tanto R⁸ como R⁹ no sean hidrógeno al mismo tiempo, y cuando R⁸ y R⁹ no forman parte de un heterociclo formado junto con el nitrógeno al que están unidos, al menos uno de R⁸ y R⁹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

45 9. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

50 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 1);

N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 2);

55 1-(3-(azetidín-1-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 3);

N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 4);

60 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)-N-metilacetamida (Compuesto 5);

65 N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 6);

- 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(morfolin-4-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 7);
- 5 1-(3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 8);
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-metilpropanamida (Compuesto 9);
- 10 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 10);
- 15 N-(1-carbamoilciclopropil)-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 12);
- 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida (Compuesto 13);
- 20 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 14);
- 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-metilpropanamida (Compuesto 15);
- 25 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 16);
- 1-(3-(1,1-dioxidotiazolidin-3-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 17);
- 30 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(3-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 18);
- 35 N-ciclopropil-3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 19);
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)-2-metilpropanamida (Compuesto 20);
- 40 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 21);
- 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 22);
- 45 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(piperazin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 23);
- 50 1-(3-(azetidín-1-carbonil)fenil)-3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 24);
- N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 25);
- 55 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 26);
- 3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-1-(3-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 27);
- 60 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-metilpropanamida (Compuesto 28);
- 65 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 29);

- 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-(oxetan-3-il)acetamida (Compuesto 31);
- 5 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 32);
- 3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 33);
- 10 3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 34);
- 2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 35);
- 15 3-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-metilpropanamida (Compuesto 36);
- N-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 37);
- 20 3-ciclopropil-1-(3-(1,1-dioxidotiazolidin-3-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 38);
- 25 3-ciclopropil-1-(3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 39);
- N-ciclopropil-3-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 40);
- 30 N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 41);
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 42);
- 35 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-metilpropanamida (Compuesto 43);
- 40 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 44);
- 2,2-difluoro-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 45);
- 45 1-(3-(2-(azetidin-1-il)-2-oxoetil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 46);
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 47);
- 50 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil)fenil)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 48);
- 55 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(oxetan-3-il)benzamida (Compuesto 49);
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N-(oxetan-3-il)acetamida (Compuesto 50);
- 60 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)benzamida (Compuesto 51);
- 65 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida (Compuesto 52);

- 3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopropil)benzamida (Compuesto 53);
- 5 N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 54);
- N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(2-hidroxietil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 55);
- 10 1-(3-(azetidín-1-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 56);
- 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 57);
- 15 N-ciclopropil-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 58);
- N-ciclopropil-2-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetamida (Compuesto 59);
- 20 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)-N-metilacetamida (Compuesto 60);
- 25 3-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 61);
- N-ciclopropil-3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 62);
- 30 5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-1-(3-(morfolin-4-carbonil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 63);
- 2-(1-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acetato de etilo (Compuesto 64);
- 35 1-(3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-carbonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 65);
- 40 1-(3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-carbonil)fenil)-3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidin-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 66);
- 2-(3-(3-etil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 67);
- 45 3-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)propanamida (Compuesto 68);
- N-ciclopropil-3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-isopropil-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 69);
- 50 2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-3-(oxetan-3-il)-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)acetamida (Compuesto 71);
- 55 N-ciclopropil-3-(3-(difluorometil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 72);
- N-ciclopropil-3-(3-(2,3-dihidropropil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzamida (Compuesto 73);
- 60 Ácido 2-(1-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)acético (Compuesto 74);
- 65 (R)-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 75);

(S)-2-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (Compuesto 76);

5 1-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)ciclopropanecarboxamida (Compuesto 77);

1-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)ciclopropanecarboxamida (Compuesto 78) y

10 1-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)ciclopropanecarboxamida (Compuesto 79).

15 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 11. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en la inhibición de las enzimas MEK, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad suficiente para inhibir dicha enzima.

25 12. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento de un trastorno mediado por MEK en un individuo que padece dicho trastorno, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad efectiva.

30 13. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad proliferativa o una enfermedad inflamatoria en un individuo que lo necesita, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad efectiva.

35 14. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en degradación, inhibición del crecimiento, o destrucción de células cancerosas, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad efectiva.

40 15. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en la inhibición del aumento del tamaño tumoral, reduciendo el tamaño de un tumor, reduciendo la proliferación del tumor, o previniendo la proliferación tumoral en un individuo que lo necesita, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad efectiva.

16. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha enfermedad proliferativa es cáncer, psoriasis, reestenosis, enfermedad autoinmune o aterosclerosis.

45 17. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicho cáncer es carcinoma de pulmón de células pequeñas o no pequeñas.