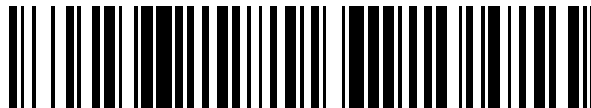


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 718**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2014 PCT/IB2014/063916**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15022662**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2014 E 14792587 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3033343**

54 Título: **Compuestos y composiciones como inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

14.08.2013 IN DE24182013
24.06.2014 IN DE16862014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2019

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BOCK, MARK GARY;
MOEBITZ, HENRIK;
PANIGRAHI, SUNIL KUMAR;
PODDUTOORI, RAMULU y
SAMAJDAR, SUSANTA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 714 718 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 y composiciones como inhibidores de MEK

5 ANTECEDENTES

CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir selectivamente la actividad de MEK. La invención proporciona además preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y dichos compuestos y dichas composiciones para utilizar en el manejo de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación.

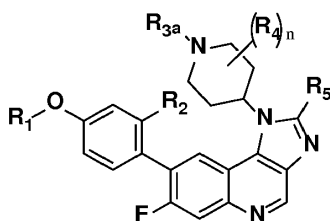
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Se sabe que la sobreactivación de la cascada de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAP) juega un papel importante en la proliferación y diferenciación celular. Esta vía se puede activar cuando un factor de crecimiento se une a su receptor de tirosina cinasa. Esta interacción promueve la asociación de RAS con RAF e inicia una cascada de fosforilación a través de MEK (MAP cinasa) hasta ERK. Los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas, ERK1 y ERK2. La fosforilación de MEK incrementa su afinidad por ERK y su actividad catalítica frente a ERK, así como su afinidad por ATP. La activación constitutiva de la vía MAPK se ha encontrado en un gran número de enfermedades, por ejemplo, en melanoma, cáncer de páncreas, de colon, de pulmón, de riñón y de ovario; en particular, en el cáncer de páncreas, de colon, de pulmón, de riñón y de ovario. Por lo tanto, se sabe que la inhibición de esta vía, que inhibe particularmente la actividad de MEK, es beneficiosa para tratar enfermedades hiperproliferativas.

25 Por consiguiente, MEK representa un objetivo muy atractivo para el desarrollo de una nueva terapia para el tratamiento de muchas formas de cáncer. WO2005/054237 describe derivados de 1H-imidazoquinolina para utilizar en el tratamiento de enfermedades dependientes de las proteínas cinasas. En particular, existe la necesidad de moléculas pequeñas que inhiban selectivamente la actividad de MEK. La presente invención satisface esta necesidad.

30 COMPENDIO DE LA INVENCION

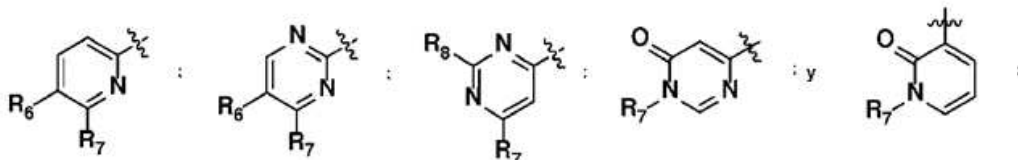
En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

35 en los cuales:
n se elige entre 0, 1, 2 y 3;
R1 se elige entre:

40



R2 se elige entre cloro y metoxi;

45 R3a se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, oxetan-2-ilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-il-metilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo;

50

R₄ se elige entre hidrógeno, halo, metilo e hidroxi-metilo; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -(CH₂)₂₋₃-; (por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo);

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

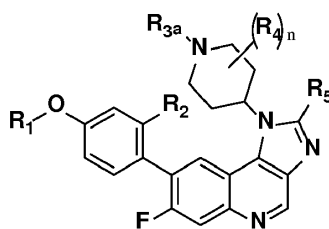
5

R₆ se elige hidrógeno y halo;

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

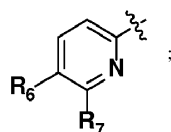
10 R₈ se elige entre ciano.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I

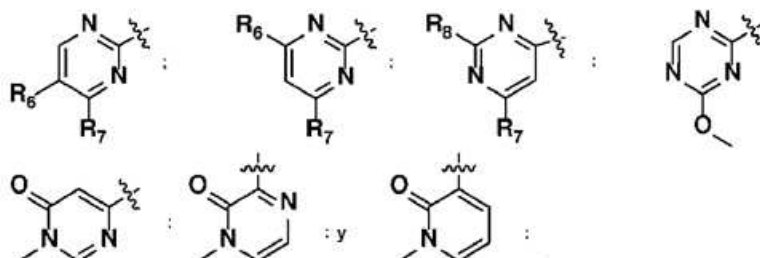


I

15 en donde
n se elige entre 0, 1, 2 y 3;
R₁ se elige entre:



20



R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

25

30 cada R₄ se elige independientemente entre hidrógeno, halo, metilo e hidroxi-metilo; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -(CH₂)₂₋₃-;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno, metoxi y halo;

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

R₈ es ciano;

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I o un derivado N-óxido, un tautómero, sus isómeros individuales y mezcla de sus isómeros; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, mezclados con uno o más excipientes adecuados.

40

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un animal en el cual la modulación de la actividad de MEK puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o la sintomatología de las enfermedades, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

fórmula I o de un derivado N-óxido, sus isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para utilizar como un medicamento, y en particular para utilizar en el tratamiento de una enfermedad en un animal, en el cual la actividad de MEK contribuye a la patología y/o la sintomatología de la enfermedad.

10 También se describe un proceso para preparar compuestos de fórmula I y los derivados N-óxido, derivados profármaco, derivados protegidos, sus isómeros individuales y mezcla de sus isómeros, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

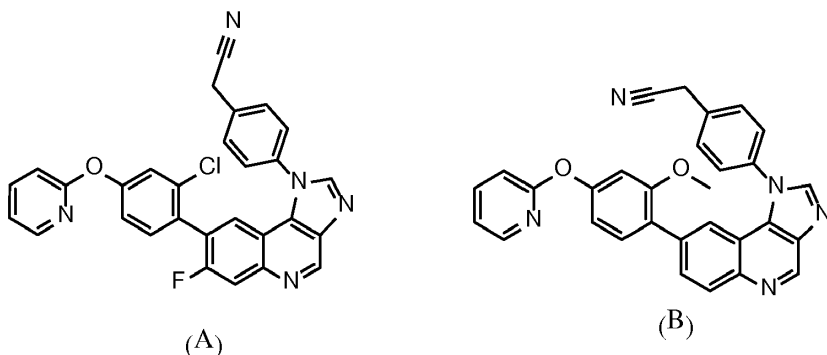
Definiciones

15 Los términos generales utilizados antes y en lo sucesivo, tienen preferentemente en el contexto de esta divulgación los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario, donde los términos más generales dondequiera que se usen pueden, independientemente uno de otro, ser sustituidos por definiciones más específicas o permanecer, definiendo así realizaciones más detalladas de la invención:

20 "Halógeno" (o "halo") representa preferentemente cloro o fluoro, en particular, fluoro, pero también puede ser bromo o yodo. El término "dimetilcarbamoilo" según se usa en este documento se refiere a "la N,N-dimetilcarbamoilo" (p. ej. $\text{Me}_2\text{NC}(=\text{O})-$).

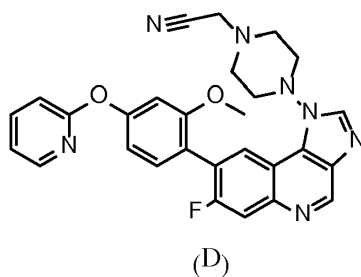
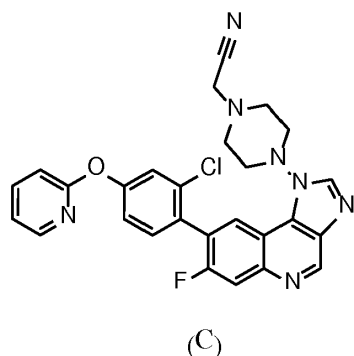
25 Los compuestos de fórmula I pueden tener diferentes isómeros. Por ejemplo, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R,S), preferentemente en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en un doble enlace o especialmente en un anillo pueden estar presentes en forma cis (= Z-) o trans (= E-). Los compuestos pueden por lo tanto estar presentes como mezclas de isómeros o preferentemente como isómeros puros, preferentemente como diastereoisómeros puros o enantiómeros puros.

30 Los compuestos de fórmula I son inhibidores selectivos de MEK. La selectividad de los compuestos por MEK se atribuye a los compuestos de fórmula I que contienen un átomo de flúor unido directamente a la 1H-imidazo[4,5-c]quinolona como se muestra en los compuestos A y B a continuación. En ausencia de un grupo fluoro en esta posición, la selectividad por MEK con respecto a otras cinasas disminuye. Por ejemplo, comparando los compuestos siguientes:



35 Ambos compuestos inhiben a MEK a una concentración menor de 100 nM y son equipotentes. Sin embargo, cuando se prueban contra un grupo de cinasas, el número de cinasas del grupo inhibidas con una CI_{50} menor de 100 nM es cero para el compuesto (A) y 4 para el compuesto (B). Es decir, el compuesto (A) es selectivo para MEK, mientras que el compuesto (B) es menos selectivo para MEK. El compuesto (B) también inhibe a ABL1, LCK, LYN y PDGFR α con una CI_{50} de 20 nM, 7 nM, 30 nM y 50 nM, respectivamente.

40 Una comparación similar muestra que los compuestos siguientes inhiben selectivamente a MEK y no inhiben a otras cinasas del grupo de cinasas con una CI_{50} menor de 100 nM:



Los compuestos de la invención se prueban, usando condiciones de ensayo conocidas en el área, contra una parte o todo el "grupo de cinasas" que comprende ABL1, ABL1 (T315I), ACVR1, AKT1, ALK, AURKA, AXL, BTK, CAMK2D, CDK1B, CDK2A, CDK4D1, CSK, CSNK1G3, EGFR, EPHA4, EPHB4, ERBB4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR3 (K650E), FGFR4, FLT3 (D835Y), IGF1R, GSK3B, INSR, IRAK4, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, LCK, LYN, MAP3K8, MAPK1, MAPK10, MAPK14, MAPKAPK2, MAPKAPK5, MET, MKNK1, MKNK2, PAK2, PDGFR α , PDPK1, PIM2, PKN1, PKN2, PLK1, PRKACA, PRKCA, PRKCQ, RET, ROCK2, RPS6KB1, SRC, SYK, TYK2, WNK1, ZAP70, PIKSCD, PIK3CG, MTOR, PIK3C3, PIK3CA, PIK3CB y PIK4CB.

Se usa la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), que incluye la forma singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de fórmula I (o una de sus sales), donde "un" o "una" representa simplemente el artículo indefinido. "Un(a)" puede ser interpretado preferentemente como "uno(a) o más", menos preferentemente alternativamente como "uno(a)".

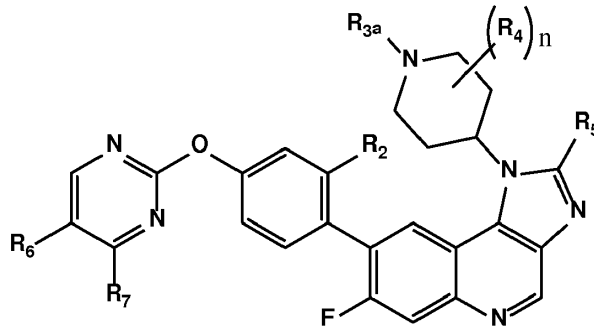
Siempre que se mencionan uno o más compuestos de fórmula I, esto tiene también la intención de incluir a los N-óxidos de estos compuestos y/o sus tautómeros.

La expresión "y/o uno de sus N-óxidos, uno de sus tautómeros y/o una de sus sales (preferentemente farmacéuticamente aceptables)", significa especialmente que un compuesto de fórmula I puede estar presente como tal o en forma de mezcla con su N-óxido, como tautómero (p. ej., debido al tautomerismo ceto-enol, lactama-lactima, amida-ácido imídico o enamina-imina) o en (por ejemplo, causada por la reacción de equivalencia) mezcla con su tautómero, o como una sal de los compuestos de fórmula I y/o de cualquiera de estas formas o mezclas de dos o más de dichas formas.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Una variación isotópica de un compuesto de la invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables se define como aquella en la que al menos un átomo es sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que suele encontrarse en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no exclusivamente, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, aquellos en los que se incorpora un isótopo radioactivo como ^3H o ^{14}C son útiles en los estudios de distribución tisular del fármaco y/o el sustrato. En ejemplos particulares, se pueden usar los isótopos ^3H y ^{14}C por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos tales como ^2H puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, como el aumento de la vida media in vivo o la necesidad de menores dosis. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales utilizando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Descripción de las realizaciones preferidas

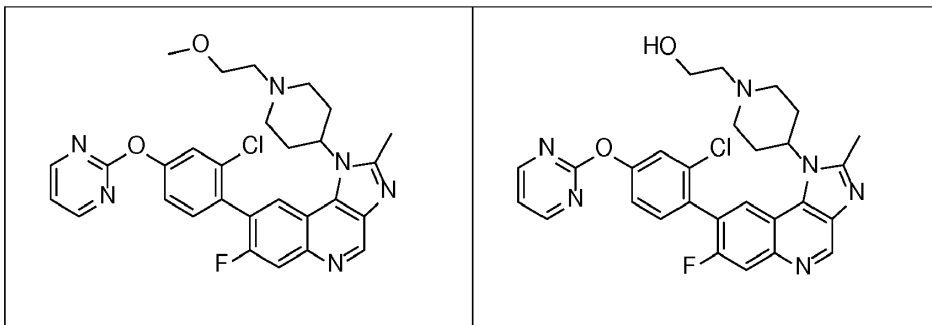
La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de MEK. En una realización, con respecto a los compuestos de fórmula I, son compuestos de fórmula Ia:



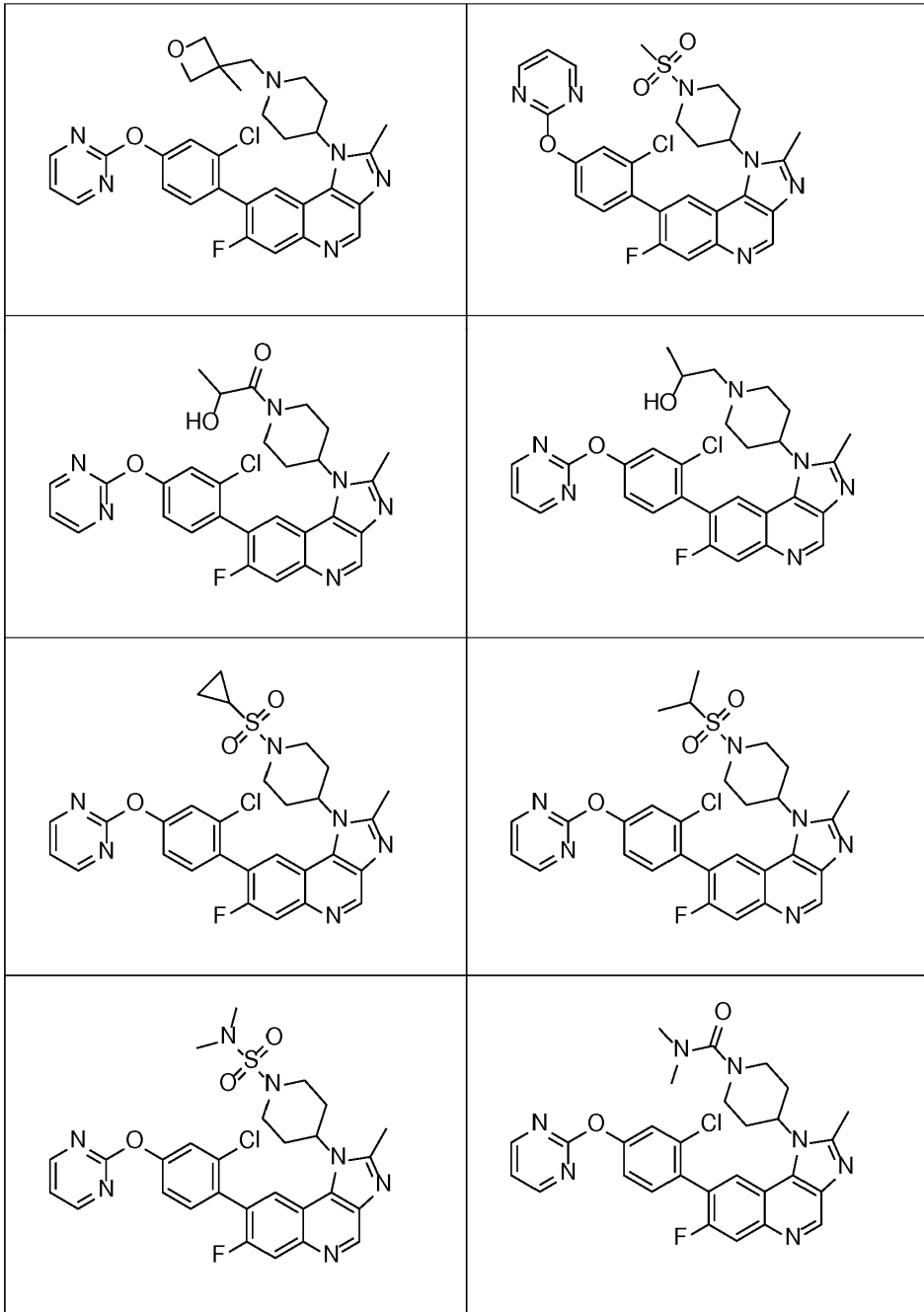
Ia

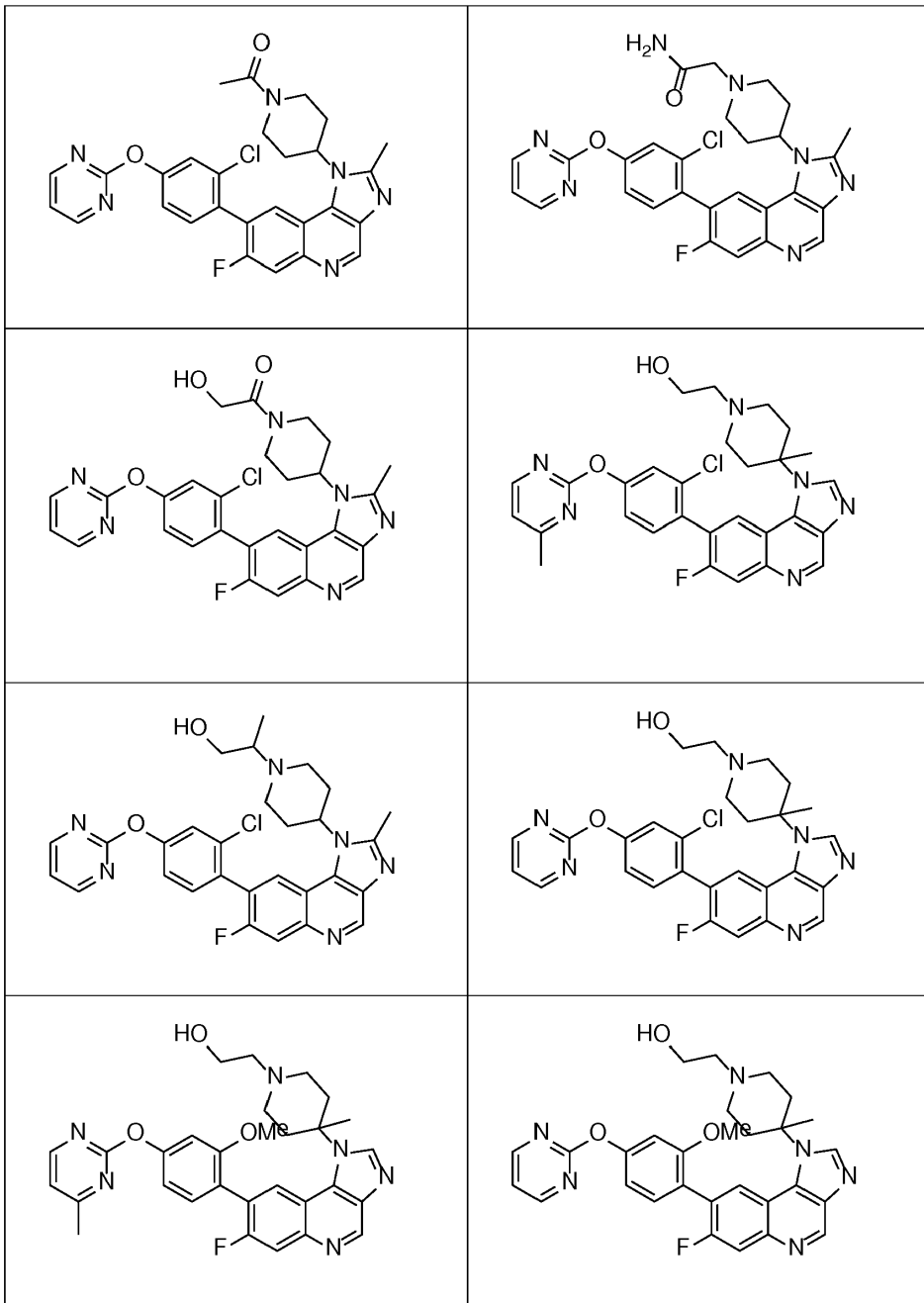
en los cuales: R₂ se elige entre cloro y metoxi; R_{3a} se elige entre 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, 2-acetoxiacetilo, 2-fluoropropanoilo, 2-hidroxi-propilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, oxetan-2-ilo, dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-aminoacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo; R₄ se elige entre hidrógeno, metilo e hidroximetilo; R₅ se elige entre hidrógeno y metilo; R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y R₈ se elige entre ciano; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

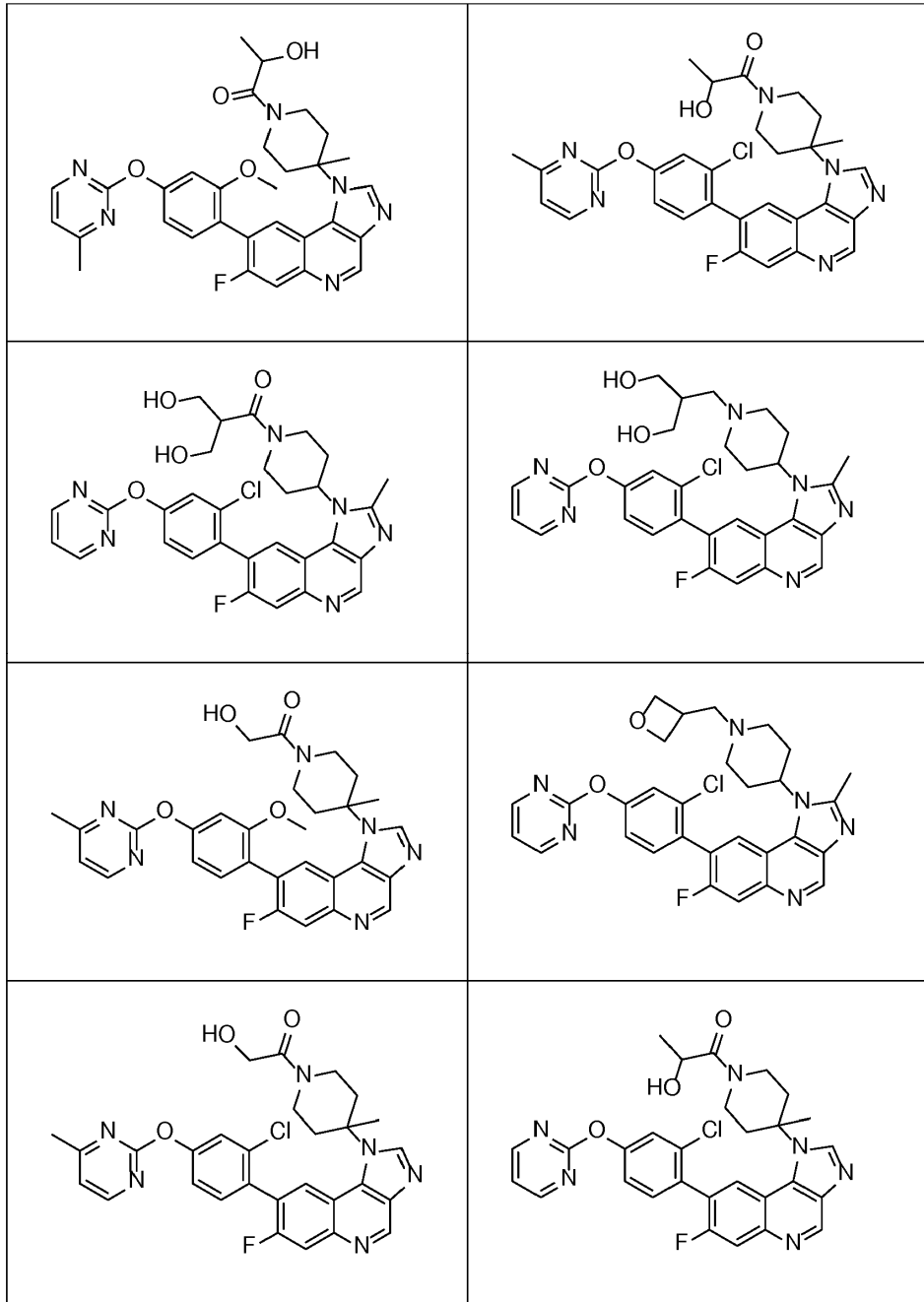
En otra realización son compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, elegidos entre:

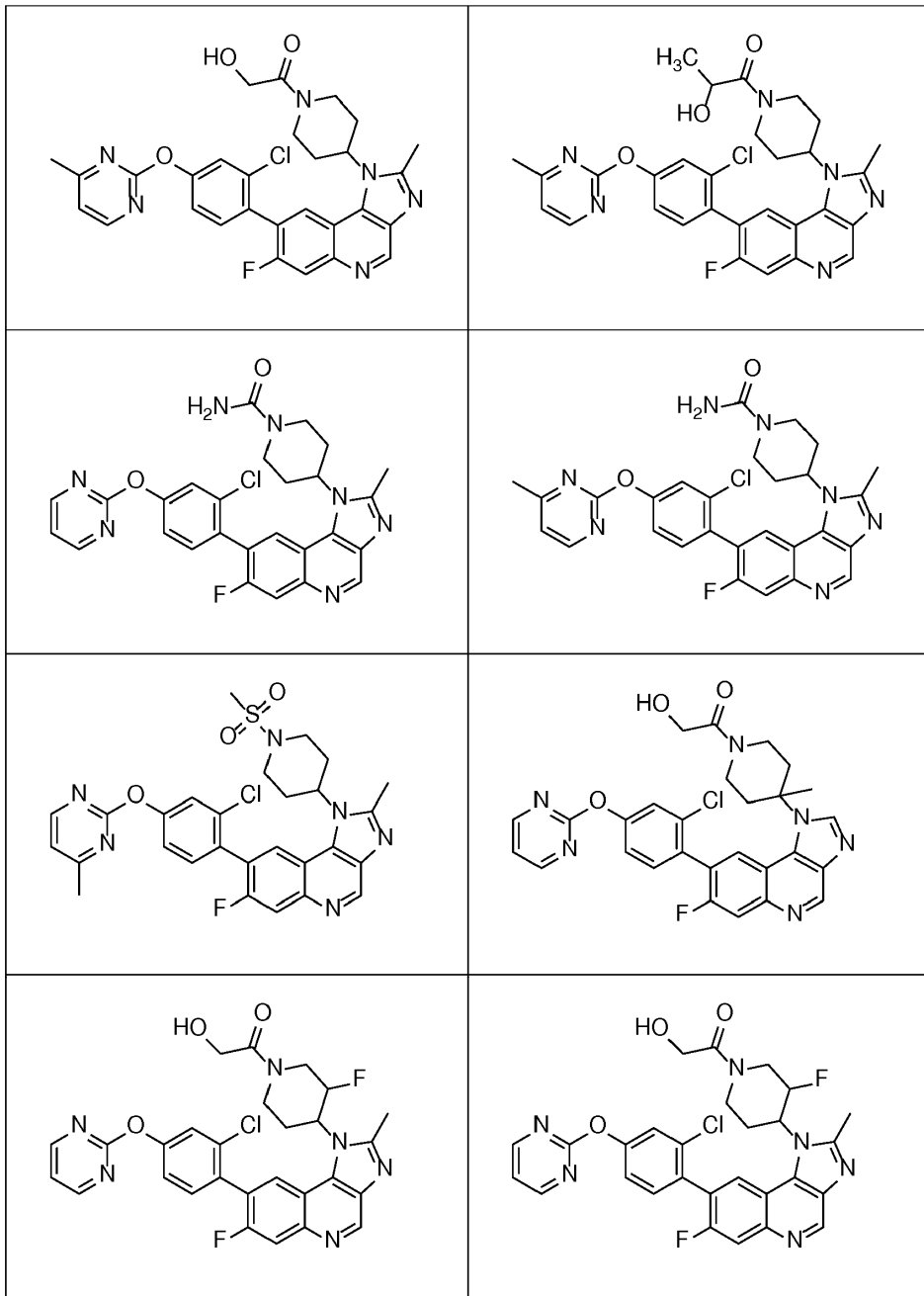


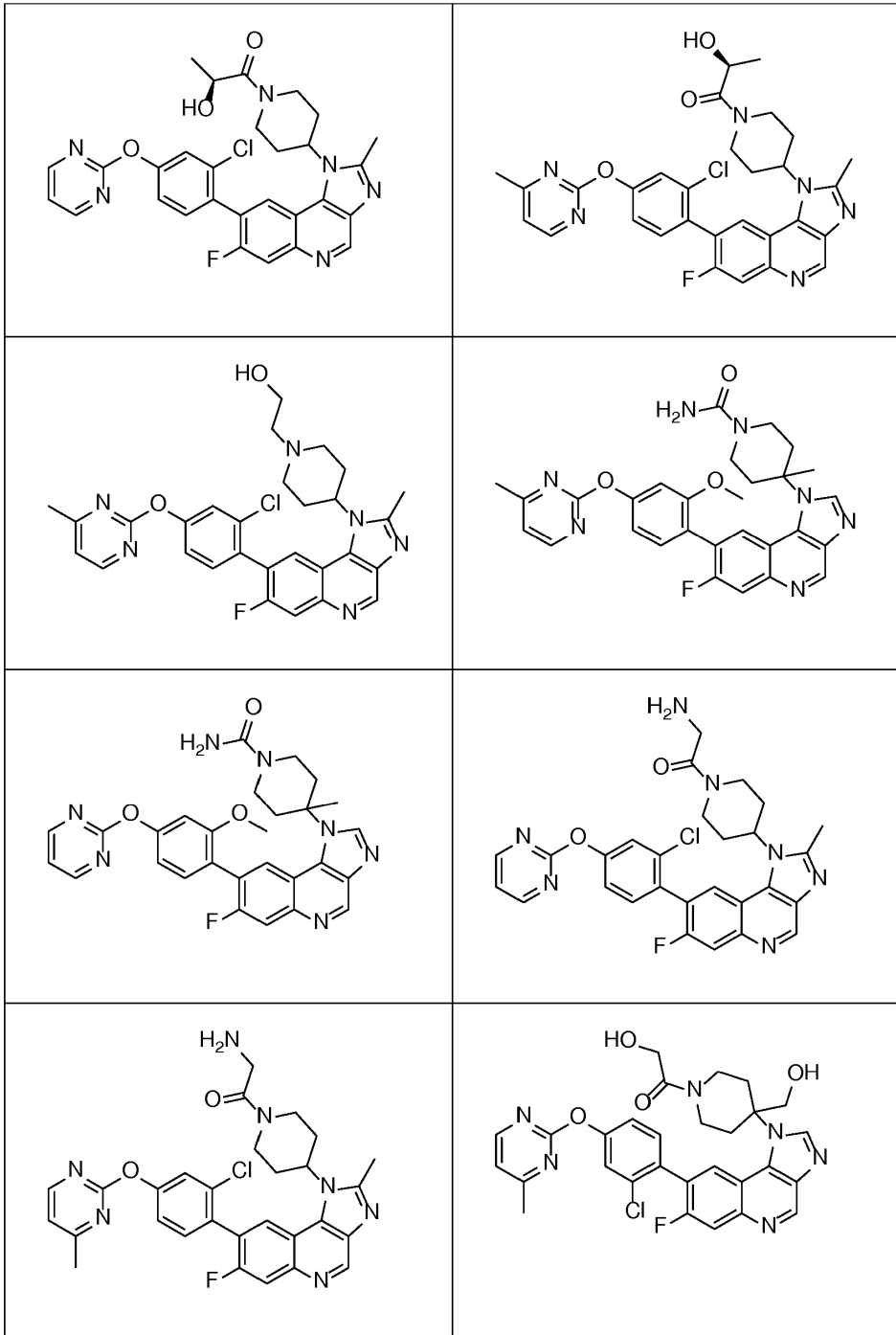
15

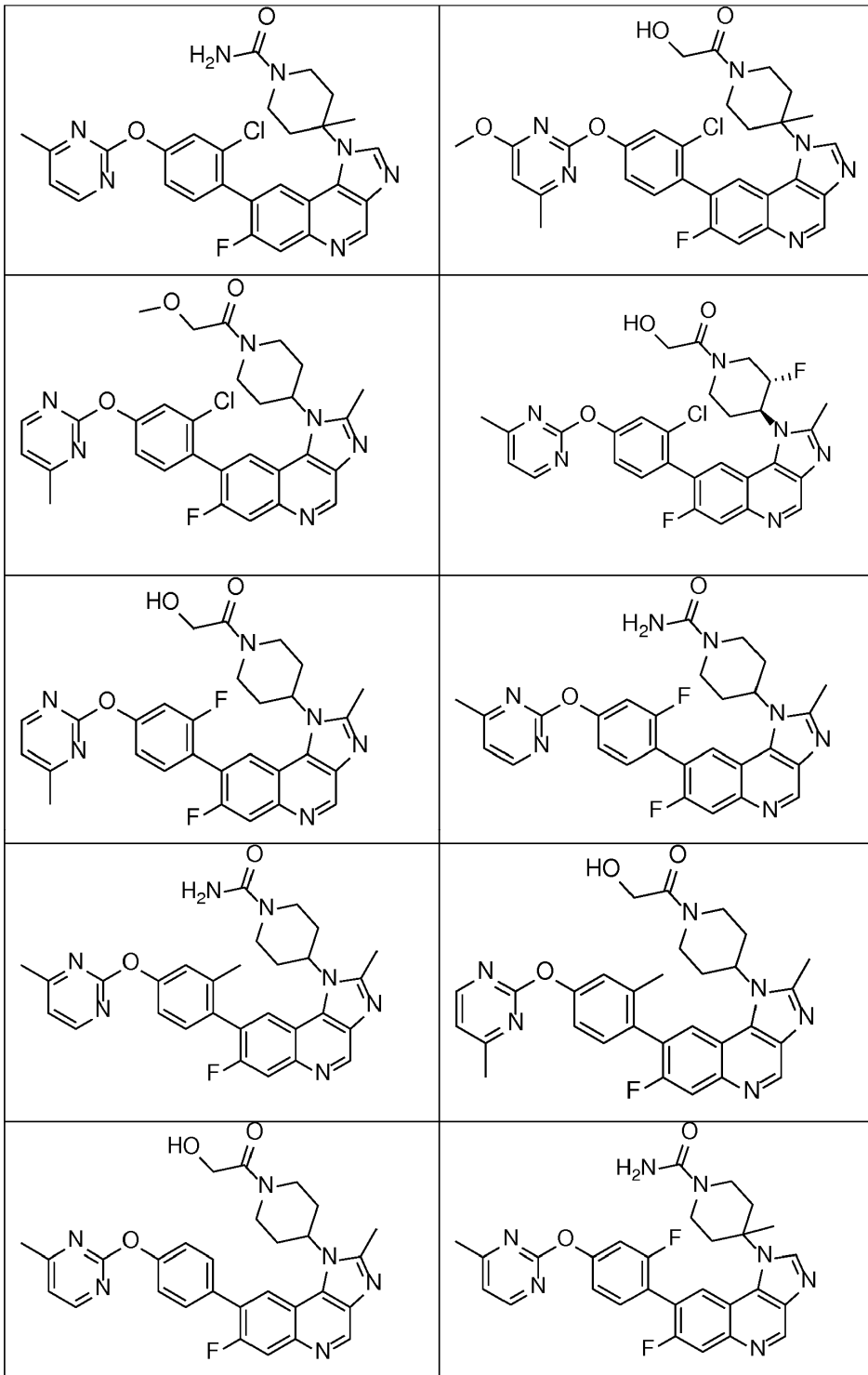


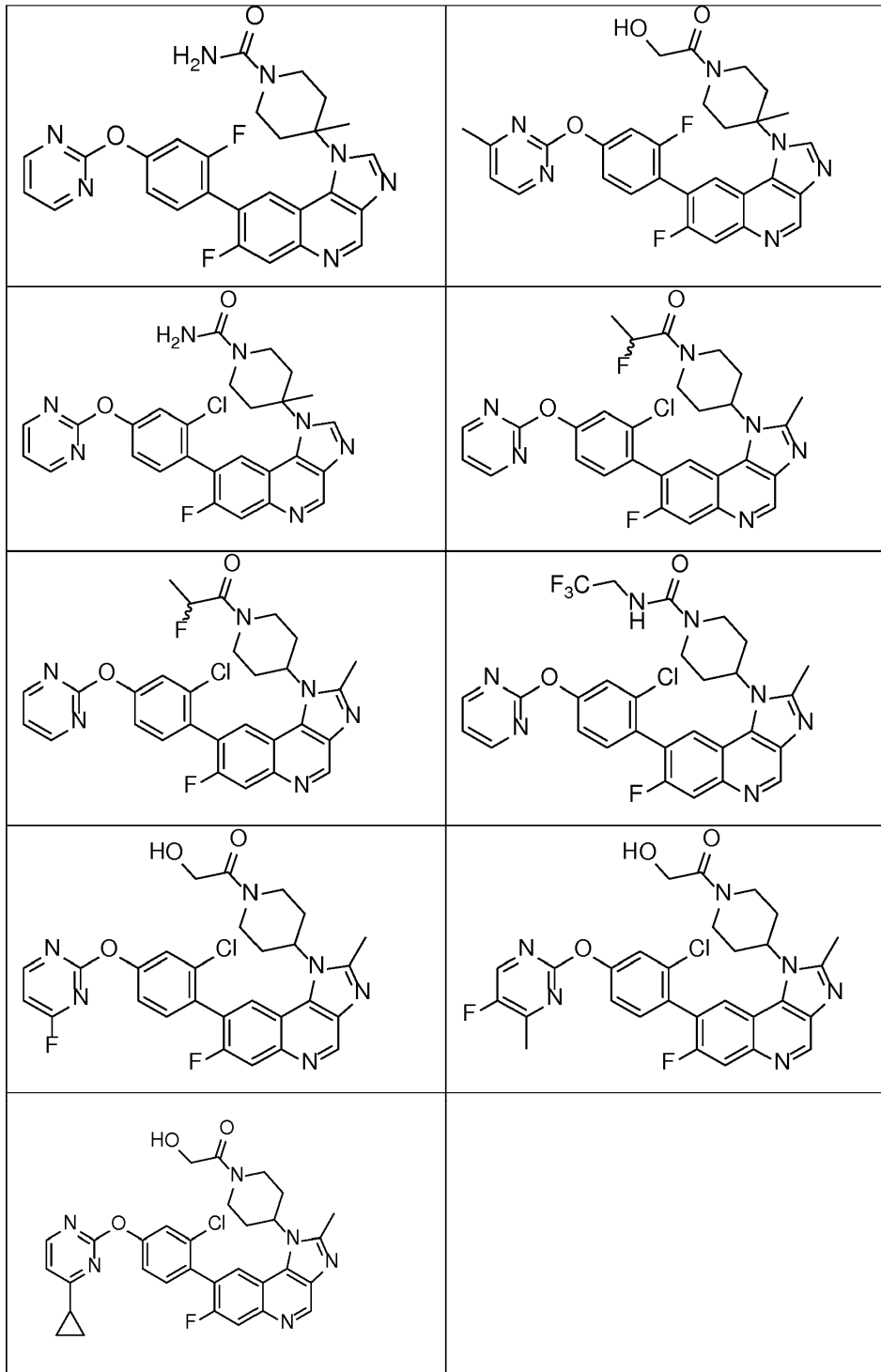




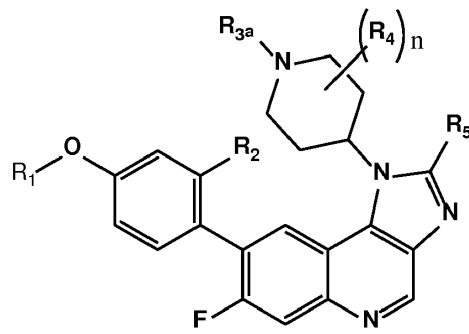






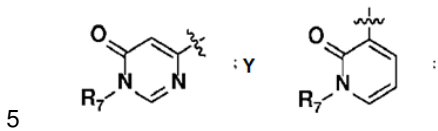


En otra realización son compuestos de fórmula Ib:



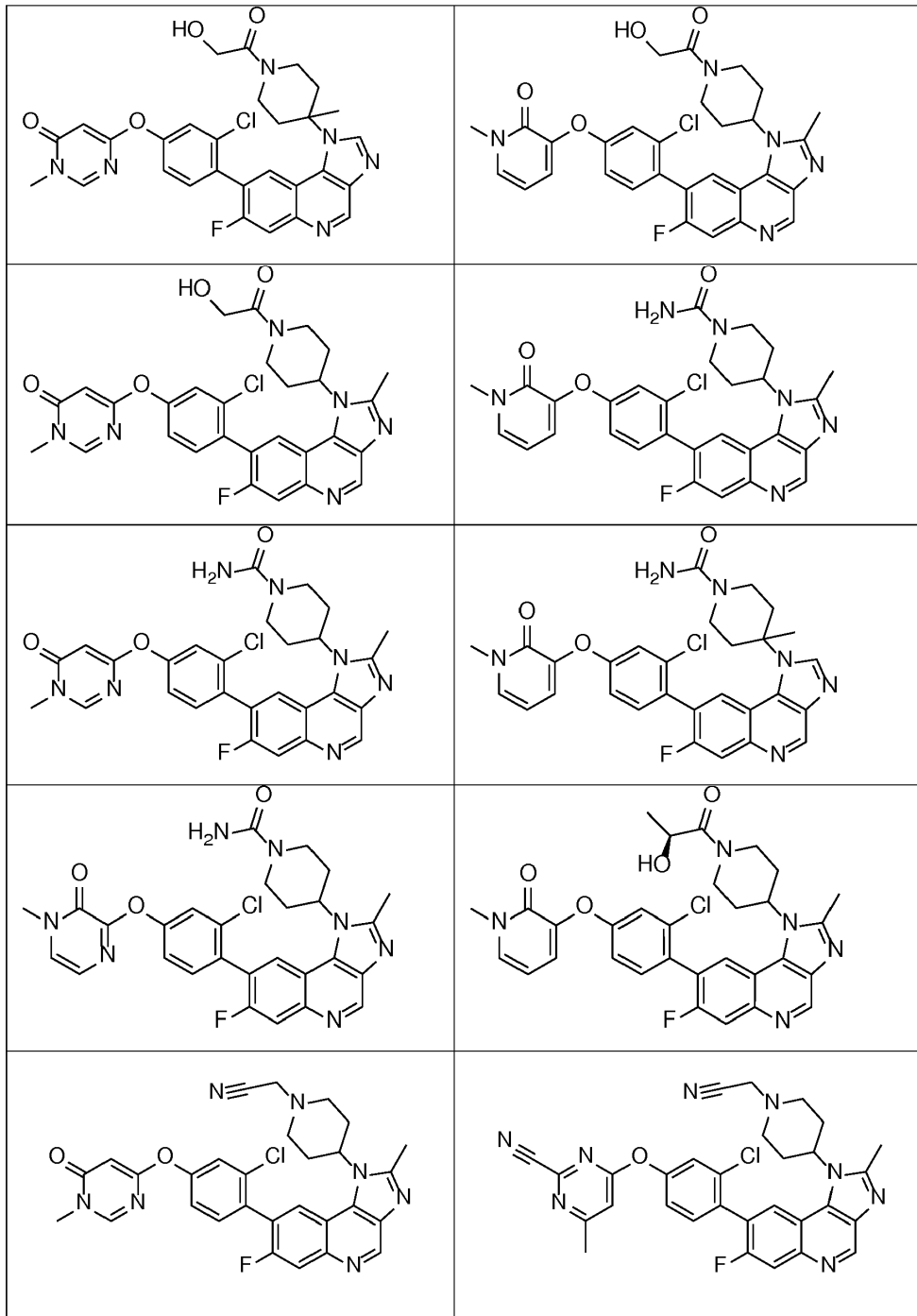
Ib

en los cuales: n se elige entre 0, 1 y 2; R₁ se elige entre:

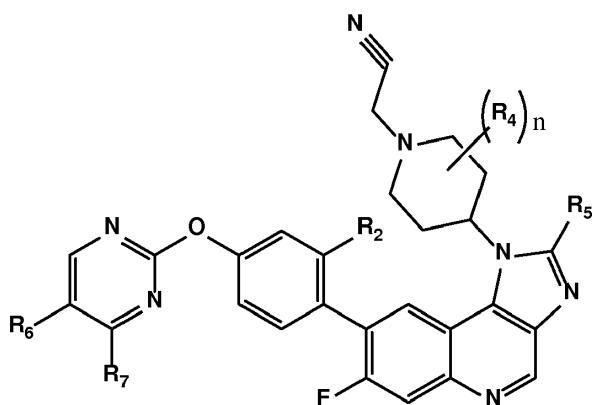


10 R₂ se elige entre cloro y metoxi; R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, 2-fluoropropanoilo, 2-hidroxi-propilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-acetoxiacetilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-aminoacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo; R₄ se elige entre hidrógeno, metilo e hidroxi-metilo; R₅ se elige entre hidrógeno y metilo; y R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 En otra realización son compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, elegidos entre:



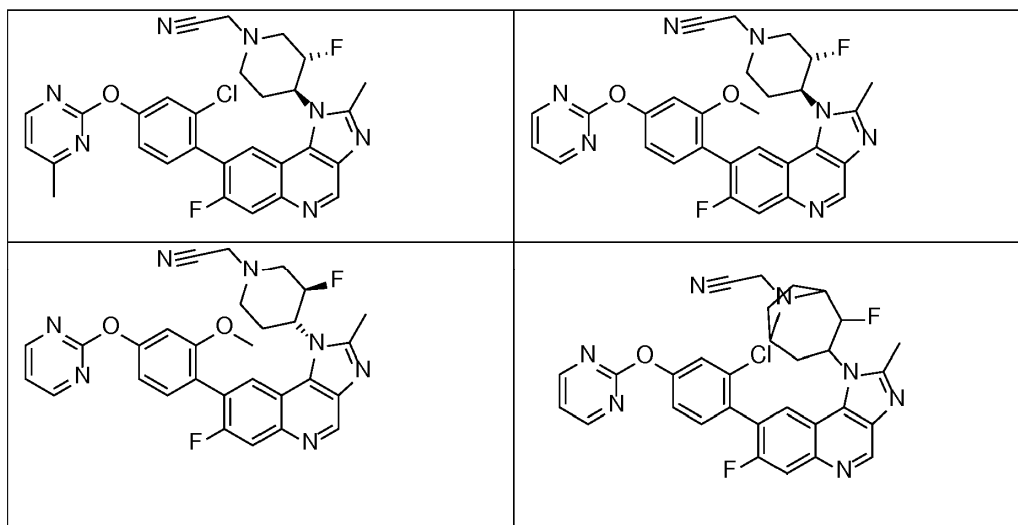
En otra realización son compuestos de fórmula Ic:



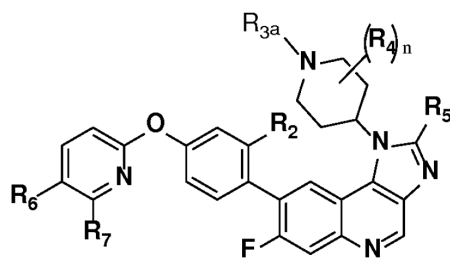
Ic

en los cuales: n se elige entre 0, 1, 2 y 3; R₂ se elige entre cloro y metoxi; R₄ se elige entre fluoro; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -(CH₂)₂₋₃-; (por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo); R₅ se elige entre hidrógeno y metilo; R₆ se elige entre hidrógeno; y R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización son compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, elegidos entre:



En otra realización son compuestos de fórmula Id:

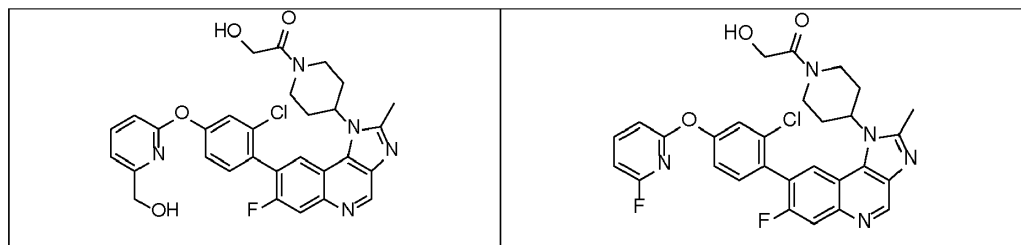


Id

en los cuales: n se elige entre 0, 1, 2 y 3; R₂ se elige entre cloro y metoxi; R_{3a} se elige entre 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, 2-hidroxi-propilo, 2-acetoxiacetilo, 2-fluoropropanoilo, ciclopropil-sulfonilo, oxetan-2-ilo, isopropil-sulfonilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 3-hidroxi-2-

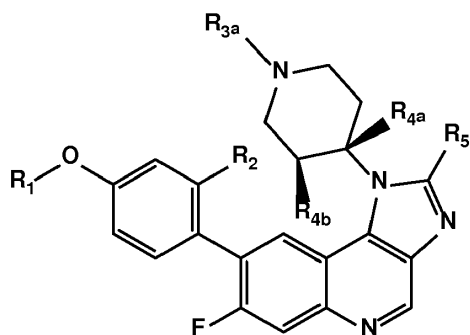
5 (hidroxi-metil)propanoilo, dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-aminoacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo; R₄ se elige entre fluoro; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman - (CH₂)₂₋₃; R₅ se elige entre hidrógeno y metilo; R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; y R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otra realización son compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, elegidos entre:



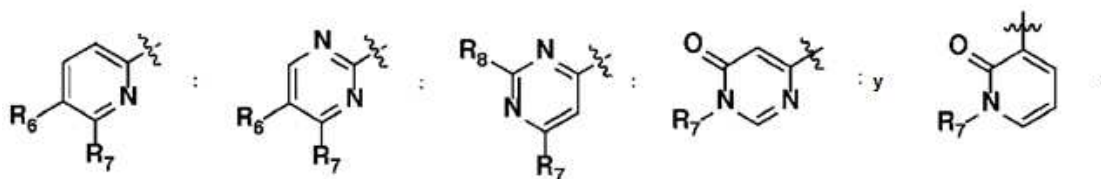
10

En otra realización son compuestos de fórmula le:



le

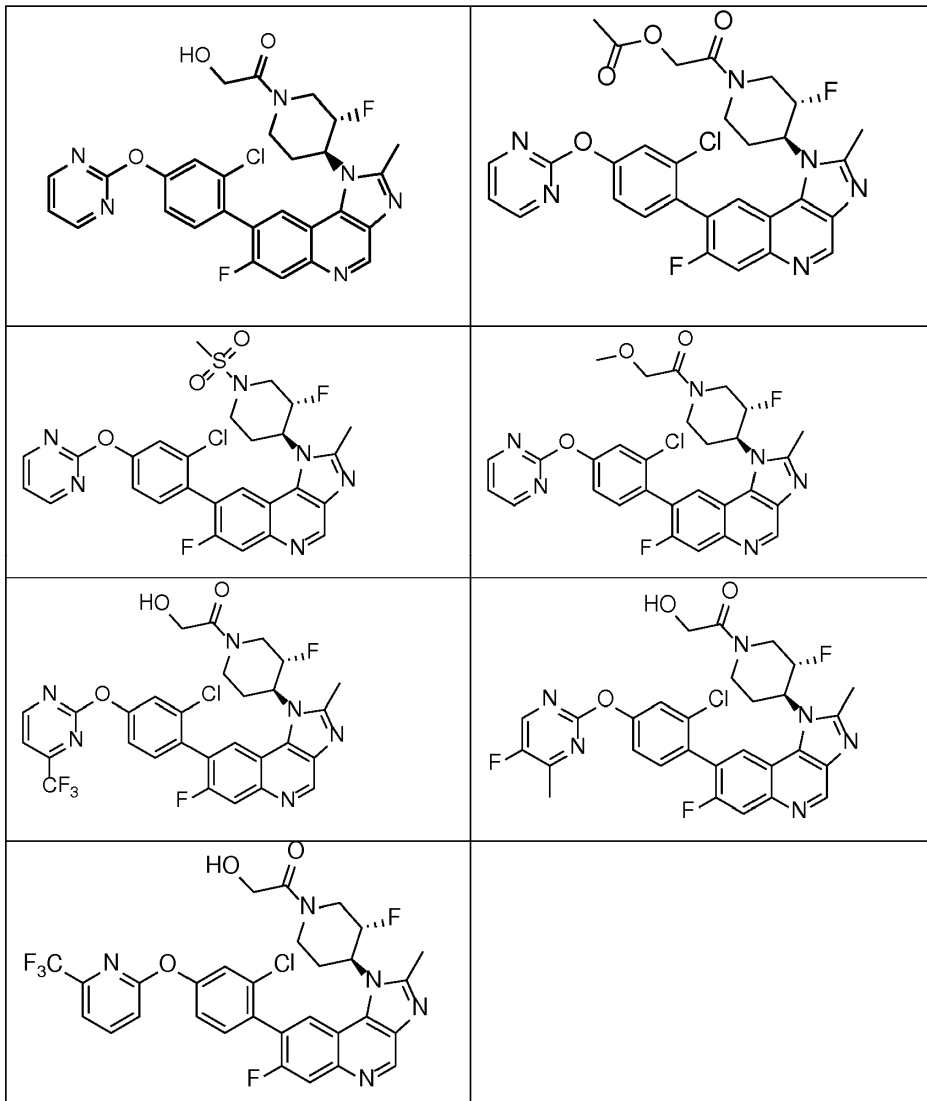
15 en los cuales: R_{4a} y R_{4b} se derivan de -(R₄)_n; donde n es 2; y R₄ del Resumen de la invención es definido por R_{4a} y R_{4b}; donde R_{4a} se elige entre hidrógeno y metilo; y R_{4b} se elige entre hidrógeno y fluór; R₁ se elige entre:



20 R₂ se elige entre cloro y metoxi; R_{3a} se elige entre 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, 2-hidroxi-propilo, 2-acetoxiacetilo, 2-fluoropropanoilo, ciclopropil-sulfonilo, oxetan-2-ilo, isopropil-sulfonilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-aminoacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo; R₅ se elige entre hidrógeno y metilo; R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y R₈ se elige entre ciano; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25

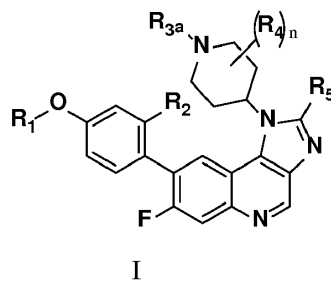
En otra realización son compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, elegidos entre:



Otras realizaciones de la invención:

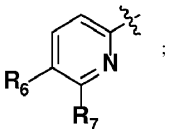
Realización 1. Un compuesto de fórmula I:

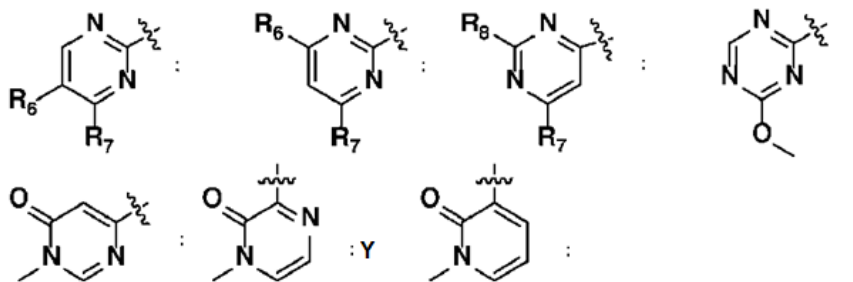
5



en donde
n se elige entre 0, 1, 2 y 3;

10 R₁ se elige entre:





R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

5 R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfoxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo; cada R₄ se elige independientemente entre hidrógeno, halo, metilo e hidroximetilo; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -

10 (CH₂)₂₋₃;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno, metoxi y halo;

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

15 R₈ se elige entre ciano;

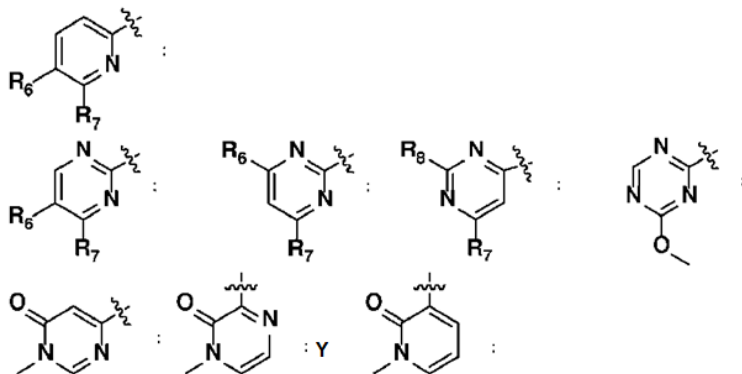
o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 2. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,

en donde

20 n se elige entre 0 o 1;

R₁ se elige entre:



25 R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfoxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

30 cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroximetilo;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno, metoxi y halo;

35 R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

R₈ se elige entre ciano;

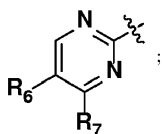
o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 3. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,

en donde

40 n se elige entre 0 o 1;

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxiopropanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

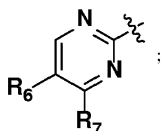
R₆ se elige entre hidrógeno y halo; y

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 4. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1, en donde

n se elige entre 0 o 1;

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxiopropanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

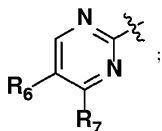
R₆ se elige entre hidrógeno y halo; y

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 5. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1, en donde

n se elige entre 0 o 1;

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxiopropanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;

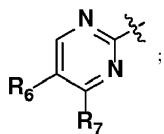
R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y halo; y

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 6. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,

en donde
n se elige entre 0 o 1;
R₁ se elige entre:



5

R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;
R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, metil-sulfonilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxiopropanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo; cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;
R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;
R₆ se elige entre hidrógeno y halo; y
R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo;
o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

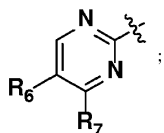
10

15

Realización 7. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,
en donde

n se elige entre 0 o 1;
R₁ se elige entre:

20



R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;
R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxiopropanoilo;
cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;
R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;
R₆ se elige entre hidrógeno y halo; y
R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo;
o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

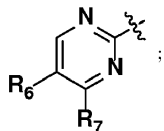
25

30

Realización 8. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,
en donde

n se elige entre 0 o 1;
R₁ se elige entre:

35



R₂ elige entre cloro y metoxi;
R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxiopropanoilo;
cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;
R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;
R₆ se elige entre hidrógeno y halo; y
R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo;
o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

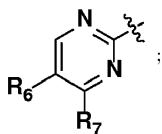
40

45

50

Realización 9. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,
en donde

n se elige entre 0 o 1;
R₁ se elige entre:



R_2 se elige entre cloro y metoxi;

5 R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxiopropanoilo;

cada R_4 se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;

R_5 se elige entre hidrógeno y metilo;

10 R_6 es hidrógeno; y

R_7 es hidrógeno;

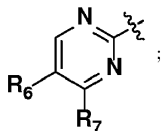
o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 10. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,

15 en donde

n se elige entre 0 o 1;

R_1 se elige entre:



20

R_2 elige entre cloro y metoxi;

R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxiopropanoilo;

25 cada R_4 se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;

R_5 es metilo;

R_6 es hidrógeno; y

R_7 es hidrógeno;

o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

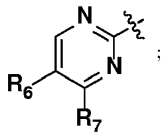
Realización 11. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,

en donde

n se elige entre 0 o 1;

R_1 se elige entre:

35



R_2 es cloro;

R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxiopropanoilo;

cada R_4 se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;

R_5 es metilo;

R_6 es hidrógeno; y

45 R_7 es hidrógeno;

o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

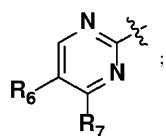
Realización 12. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la realización 1,

en donde

n se elige entre 0 o 1;

R_1 se elige entre:

50



R₂ es cloro;

R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxi-propanoilo;

cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroxi-metilo;

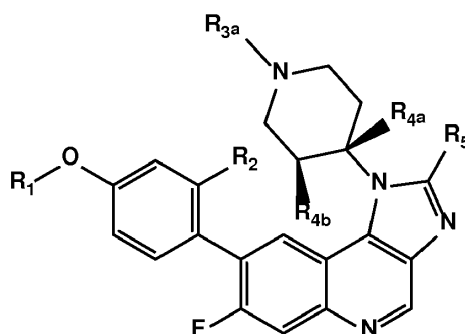
R₅ es metilo;

R₆ es hidrógeno; y

R₇ es hidrógeno;

o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

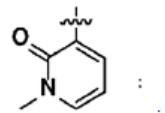
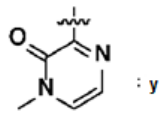
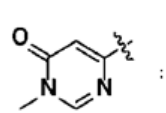
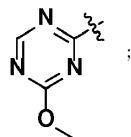
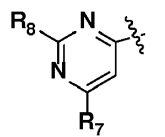
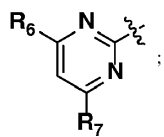
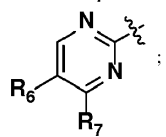
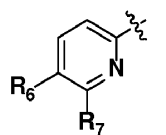
Realización 13. Un compuesto de fórmula Ie:



Ie

en donde

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamidil;

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} se elige entre hidrógeno y flúor;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro;

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

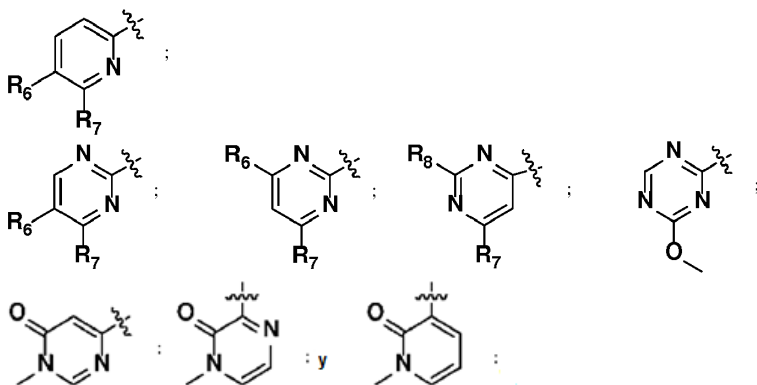
R₈ es ciano;

o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 14. El compuesto de fórmula Ie, de acuerdo con la realización 13,

en donde

5 R₁ se elige entre:



10

R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxiopropanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

15

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es flúor;

20

R₅ es metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro;

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

R₈ es ciano;

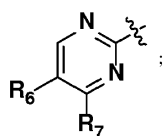
o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

25

Realización 15. El compuesto de fórmula Ie, de acuerdo con la realización 13,

en donde

R₁ se elige entre:



30

R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxiopropanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

35

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es flúor;

40

R₅ es metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; y

R₇ se elige entre hidrógeno, CF₃, CH₂OH y metilo;

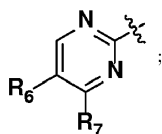
o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

45

Realización 16. El compuesto de fórmula Ie, de acuerdo con la realización 13,

en donde

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxiopropanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es flúor;

R₅ es metilo;

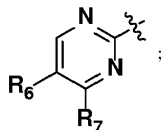
R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; y

R₇ se elige entre hidrógeno, CF₃, CH₂OH, y metilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 17. El compuesto de fórmula Ie, de acuerdo con la realización 13, en donde

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, metil-sulfonilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxiopropanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es flúor.

R₅ es metilo;

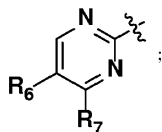
R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; y

R₇ se elige entre hidrógeno, CF₃, CH₂OH, y metilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 18. El compuesto de fórmula Ie, de acuerdo con la realización 13, en donde

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, metil-sulfonilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxiopropanoilo;

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es flúor.

R₅ es metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; y

R₇ se elige entre hidrógeno, CF₃, CH₂OH, y metilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 19. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

Realización 20. Una combinación que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticamente activos, elegidos por ejemplo entre:

i) inhibidores de PI3K, como BKM120 [es decir 5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina] o BYL719 [es decir (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida];

ii) compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de la proteína cinasa C (PKC) y Raf de las serina/treonina cinasas, miembros de la familia de MEK, ERK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de cinasas dependientes de ciclinas (CDK); como Dabrafenib, Encorafenib o LEE011 (es decir, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida); y

iii) inhibidores de mTOR, como Everolimus.

Realización 20a. Una combinación que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más principios terapéuticamente activos, como inhibidores de PI3K, por ejemplo BKM120 [es decir 5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina] o BYL719 [es decir (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida].

Realización 20b. Una combinación que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más principios terapéuticamente activos, como compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de la proteína cinasa C (PKC) y Raf de las serina/treonina cinasas, miembros de la familia de MEK, ERK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y Ras/MAPK y/o miembros de la familia de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK); como Dabrafenib, Encorafenib o LEE011 (es decir, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida).

Realización 20c. Una combinación que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes terapéuticamente activos, como inhibidores de mTOR, por ejemplo Everolimus.

Realización 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento.

Realización 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que son mediados por la actividad de MEK, por ejemplo una enfermedad o un trastorno elegidos entre carcinoma de ovario, cáncer de riñón, cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos elegidos entre rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing, en particular melanoma, cáncer pancreático, de colon, de pulmón, de riñón y de ovario.

Realización 23. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno o una enfermedad que son mediados por la actividad de MEK, por ejemplo una enfermedad o un trastorno elegidos entre carcinoma de ovario, cáncer de riñón, cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos elegidos entre rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing; en particular melanoma, cáncer pancreático, de colon, de pulmón, de riñón y de ovario.

Realización 24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 19 para utilizar en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que son mediados por la actividad de MEK, por ejemplo una enfermedad o un trastorno elegidos entre carcinoma ovárico, cáncer de riñón, cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos elegidos entre rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing; en particular melanoma, cáncer pancreático, de colon, de pulmón, de riñón y de ovario.

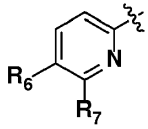
Otras realizaciones:

Los sustituyentes preferidos presentes en los compuestos de fórmula I, o de fórmula (Ie), se definen a continuación. La definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los correspondientes productos intermedios. Además, las definiciones del sustituyente, como se indica a continuación, se pueden combinar a voluntad, por ejemplo, los sustituyentes preferidos R_{3a} y los sustituyentes preferidos R₄.

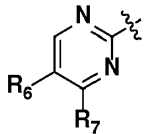
En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) como el definido en este documento, donde n es 0.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) como el definido en este documento, donde n es 1.

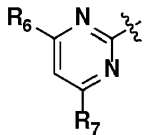
En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I), como el definido en este documento, donde R₁ es



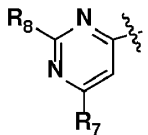
5 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₁ es



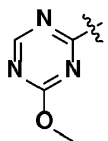
10 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₁ es



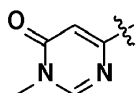
15 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₁ es



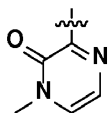
20 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₁ es



25 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₁ es

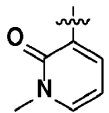


30 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₁ es



En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₁ es

5



En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I), o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₂ es cloro.

10

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₂ es metilo.

15

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₂ es hidrógeno.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₂ es fluoro.

20

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₂ es metoxi.

25

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, en donde R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, amino-carbonil-metilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, oxetan-3-ilmetilo y 2-amino-2-oxoetilo; en particular ciano-metilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, amino-carbonil-metilo, oxetan-3-ilmetilo y 2-amino-2-oxoetilo; tal como ciano-metilo.

30

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, en donde R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxiopropanoilo; en particular 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-hidroxiacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo y 3-hidroxiopropanoilo; tal como 2-hidroxiacetilo.

35

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R_{3a} se elige entre metil-sulfonilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo y N,N-dimetilsulfonamidilo.

40

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R_{3a} se elige entre metil-sulfonilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo y N,N-dimetilsulfonamidilo.

45

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R_{3a} se elige entre dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo y carbamoilo.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I), como el definido en este documento, donde R₄ es hidrógeno.

50

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I), como el definido en este documento, donde R₄ es halo, en particular fluoro.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I), como el definido en este documento, donde R₄ es metilo o hidroxi-metilo.

55

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₅ es hidrógeno.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₅ es metilo.

5 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₆ es hidrógeno.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₆ es metoxi.

10 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₆ es halo, en particular fluoro.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I), o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₇ se elige entre fluoro, ciclopropilo, CF₃ y CH₂OH.

15 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₇ es hidrógeno.

20 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R₇ es metilo.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R_{4a} es hidrógeno.

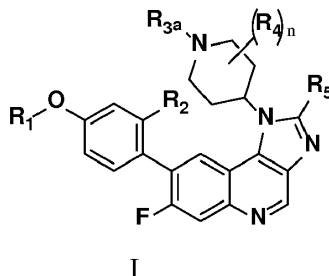
25 En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R_{4a} es metilo.

En una realización, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (Ie), como el definido en este documento, donde R_{4b} es flúor.

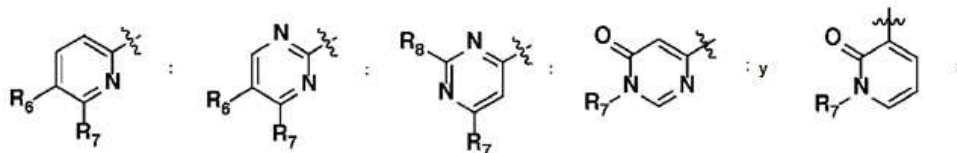
30

Aún otras realizaciones:

Realización 1". Un compuesto de fórmula I:



35 n se elige entre 0, 1, 2 y 3;
R₁ se elige entre:



40 R₂ se elige entre cloro y metoxi;
R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, oxetan-2-ilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo;

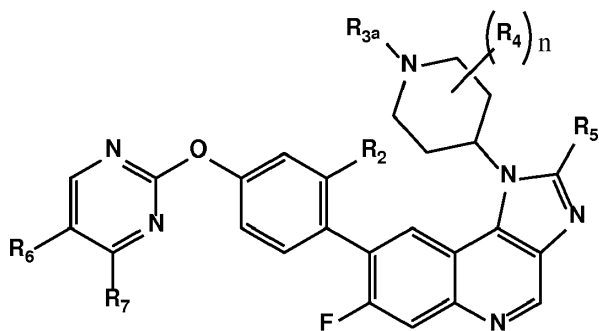
45 R₄ se elige entre hidrógeno, halo, metilo e hidroximetilo; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -(CH₂)₂₋₃;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y halo;

50 R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y
R₈ se elige entre ciano; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 2". El compuesto de la realización 1" de fórmula Ia:



Ia

5

en el cual:

R₂ se elige entre cloro y metoxi;

R_{3a} se elige entre 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, 2-acetoxiacetilo, 2-fluoropropanoilo, 2-hidroxi-propilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propanoilo, oxetan-2-ilo, dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-aminoacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxiopropanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo;

10

R₄ se elige entre hidrógeno, metilo e hidroximetilo;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

15

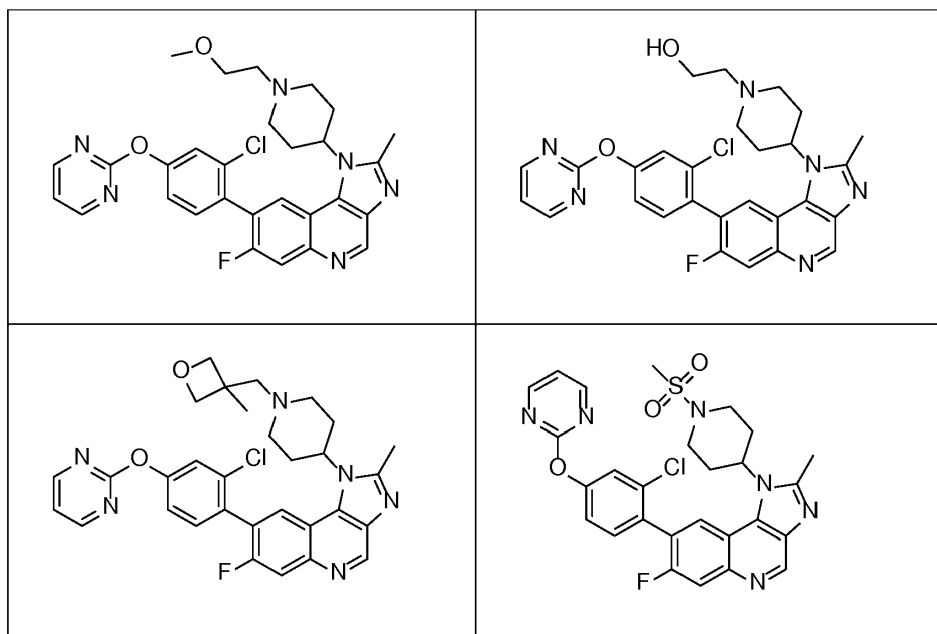
R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro;

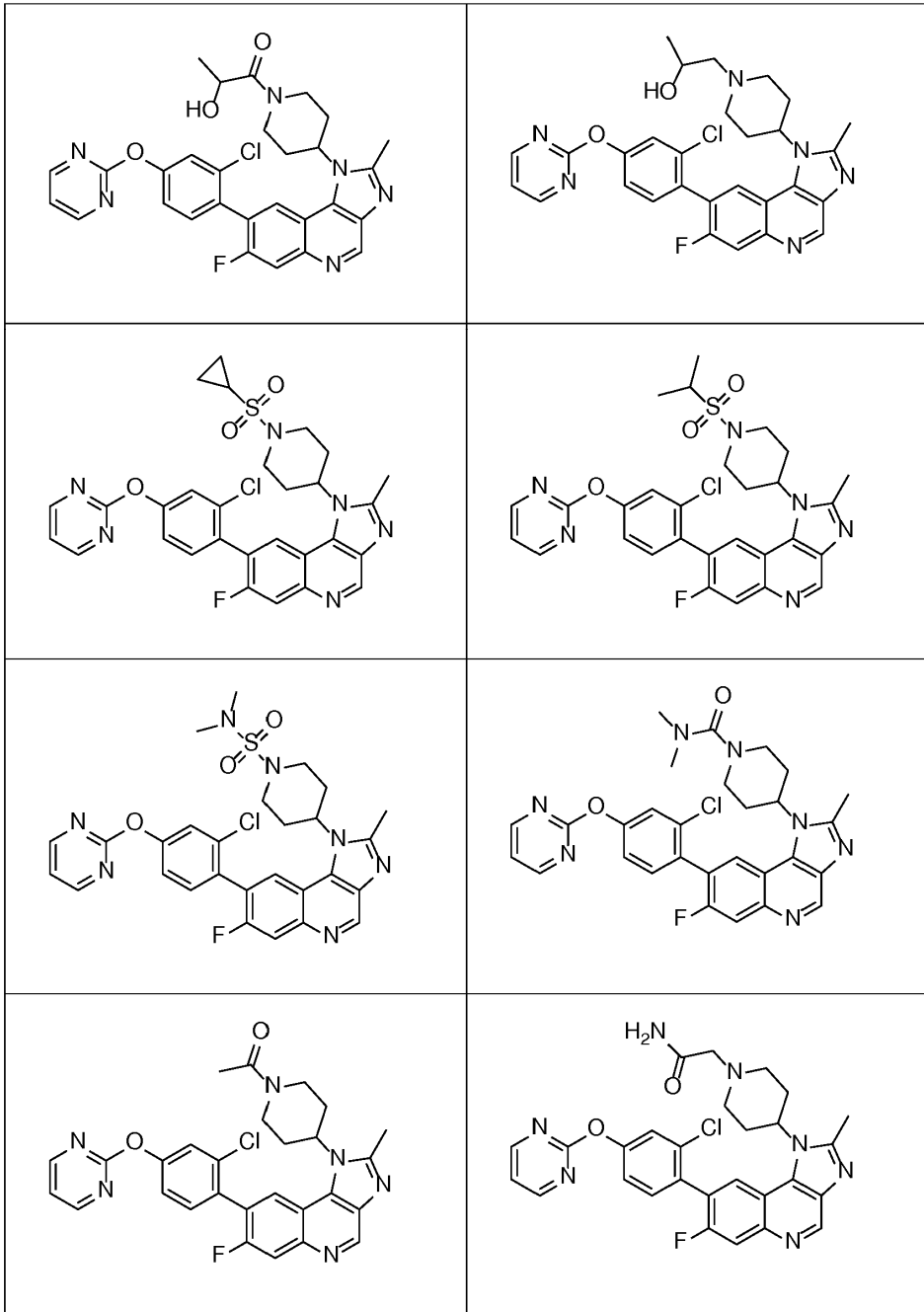
R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

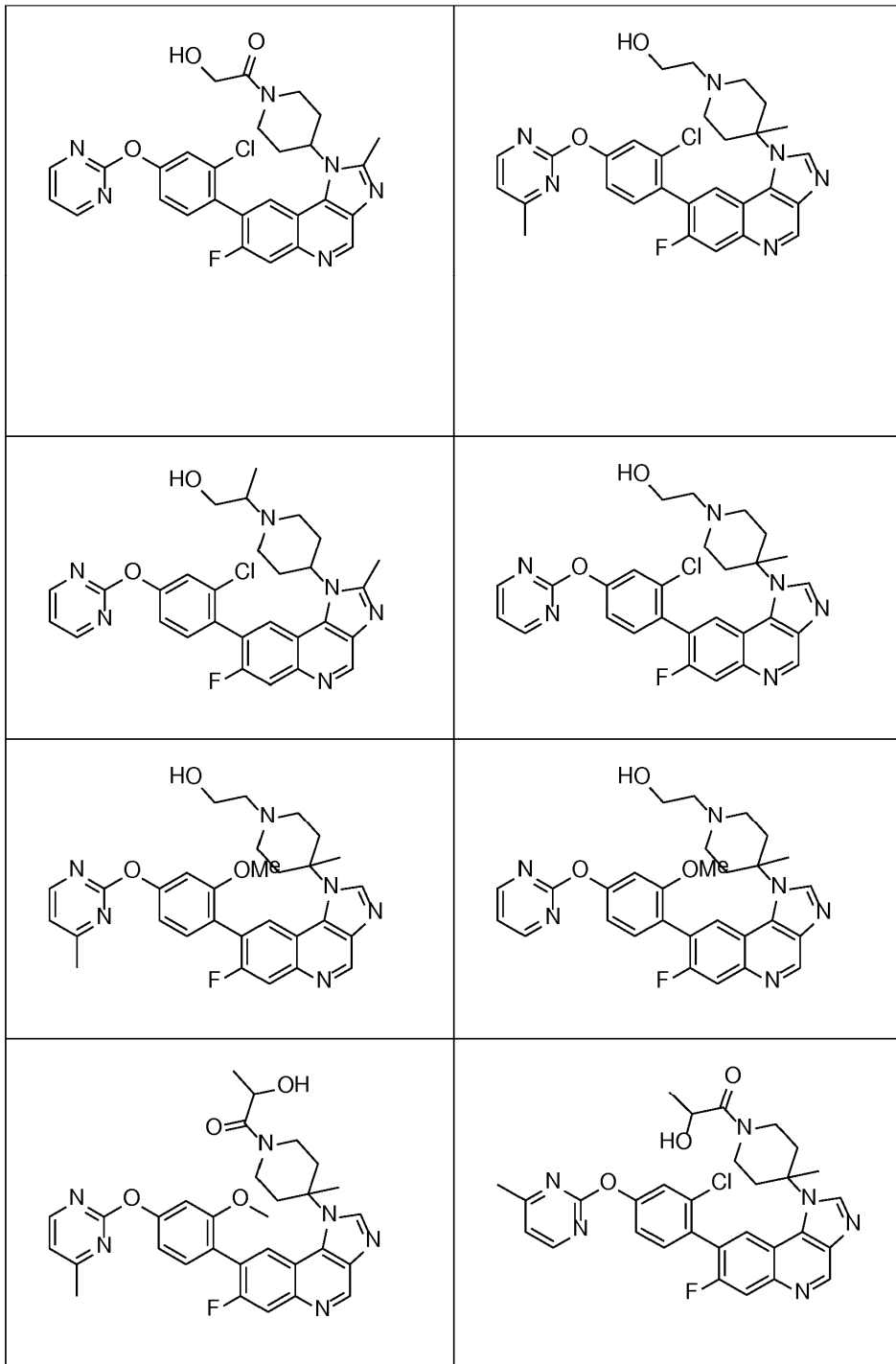
R₈ se elige entre ciano; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

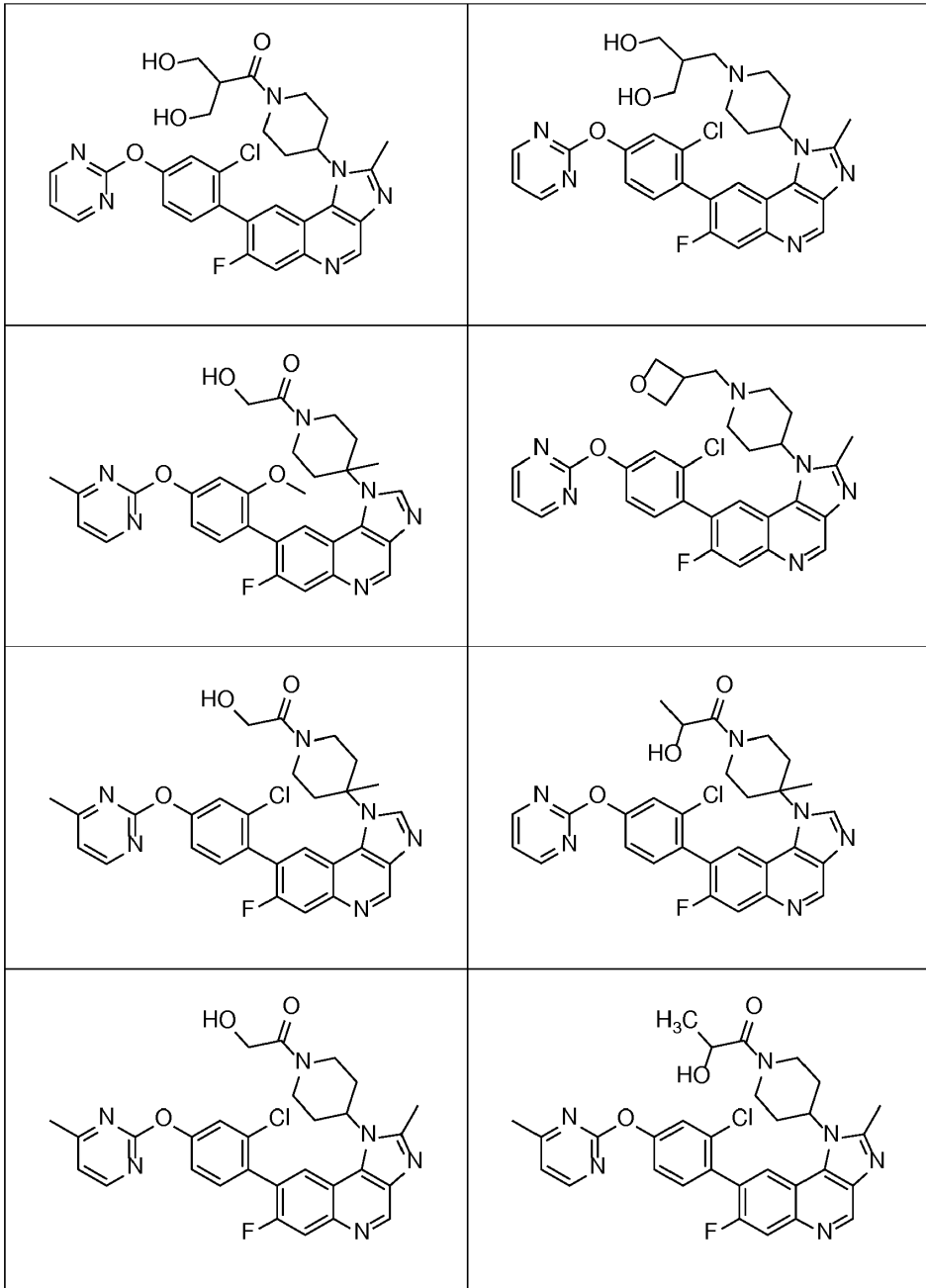
Realización 3". El compuesto de la realización 2" elegido entre:

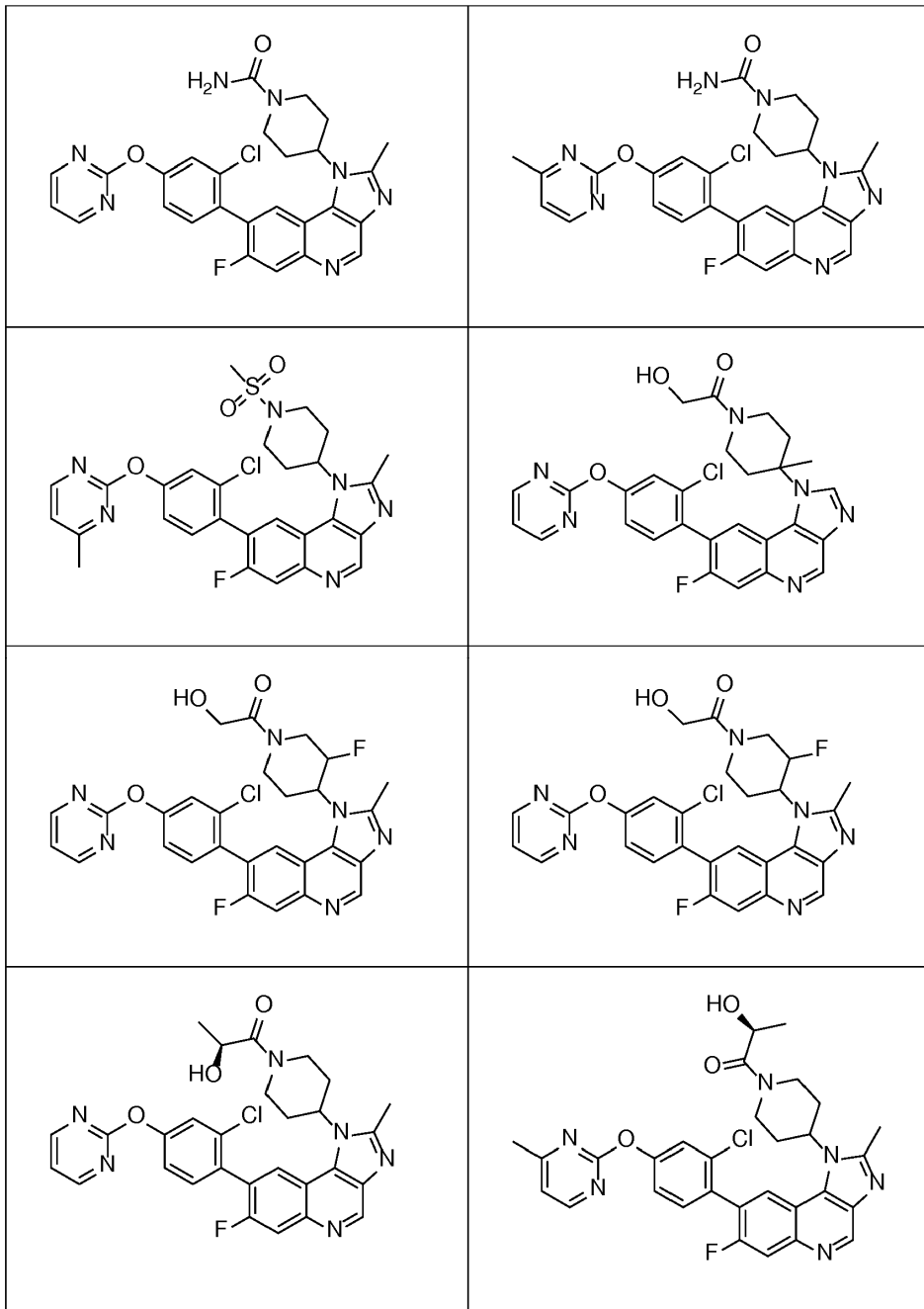
20

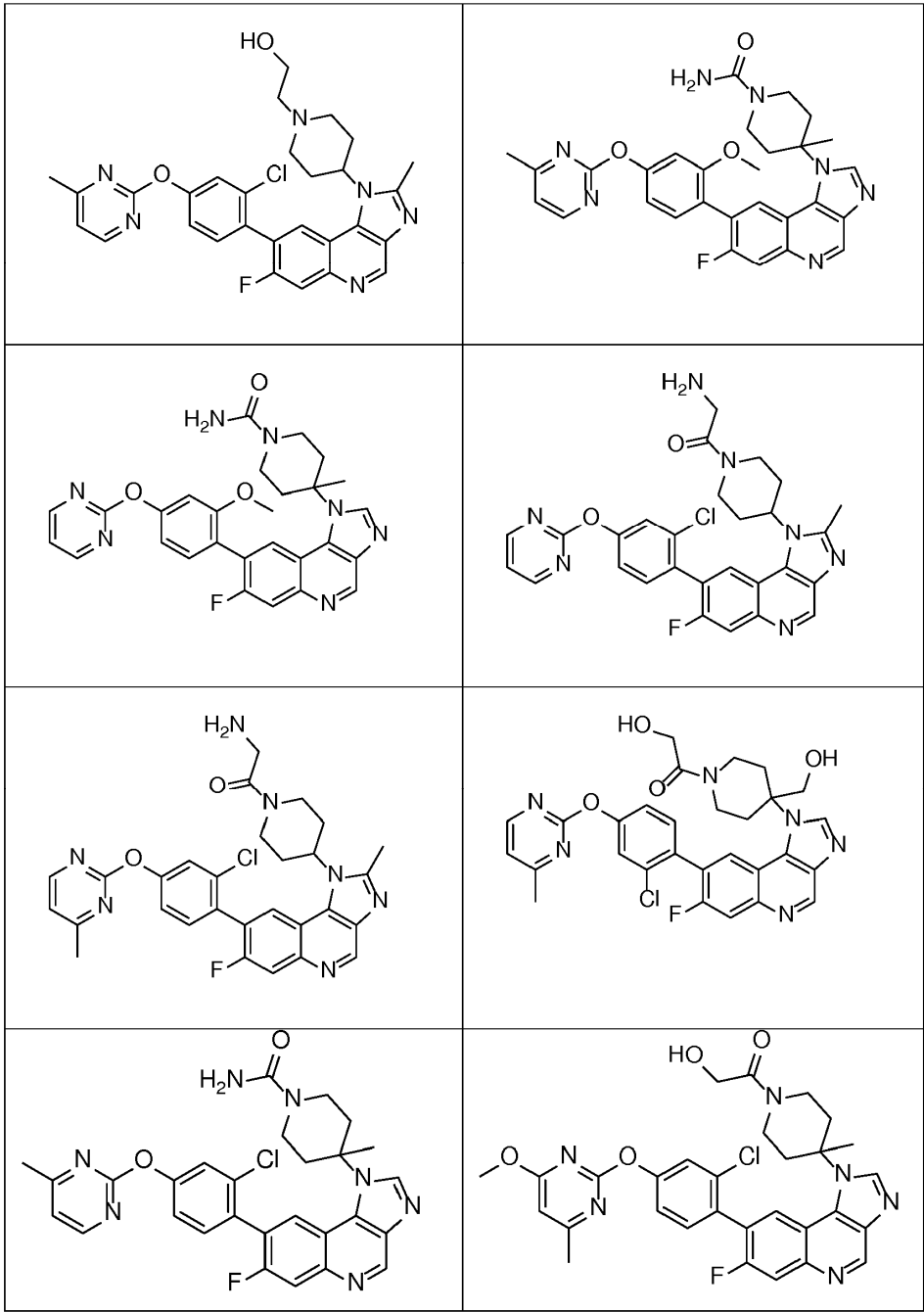


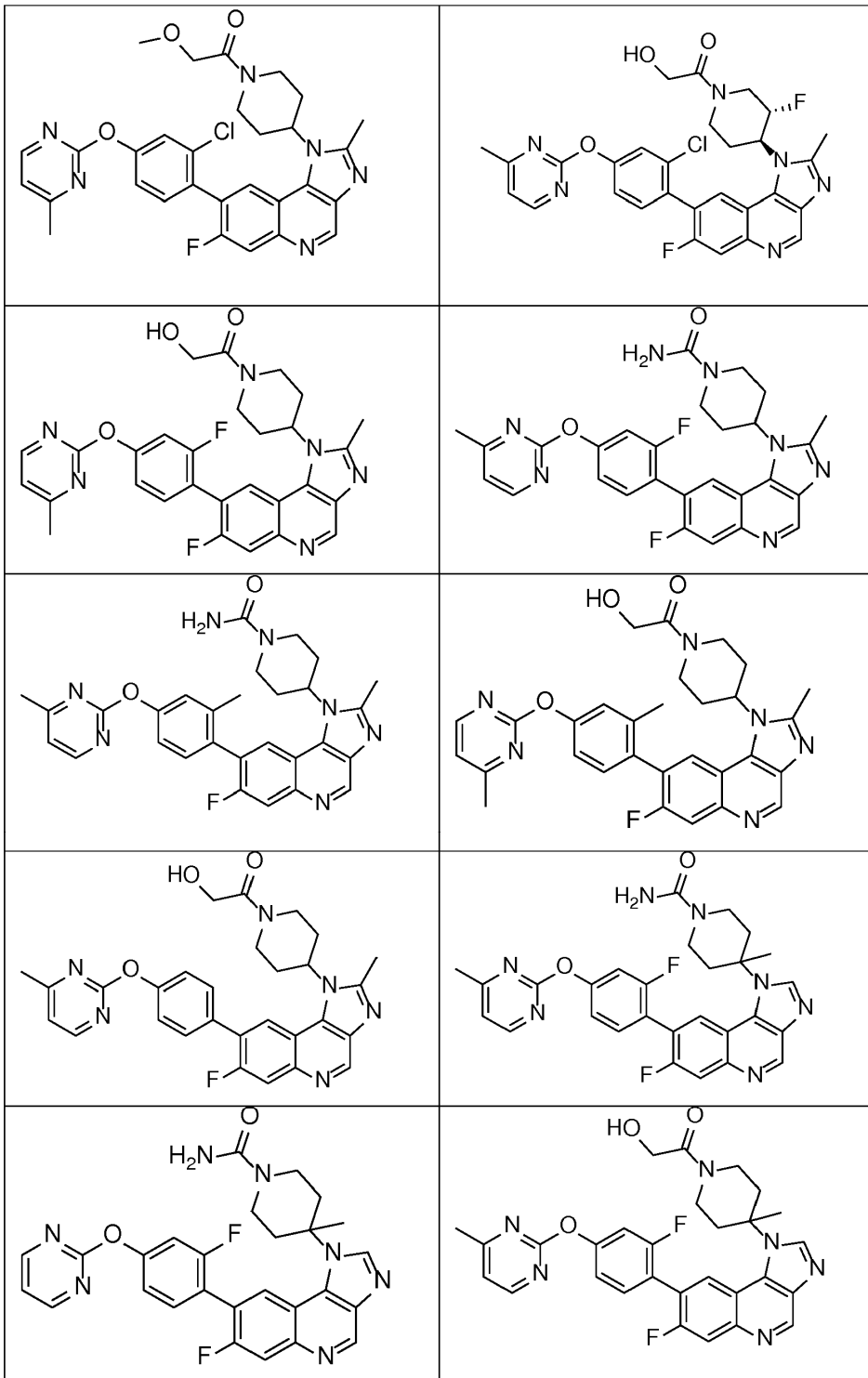


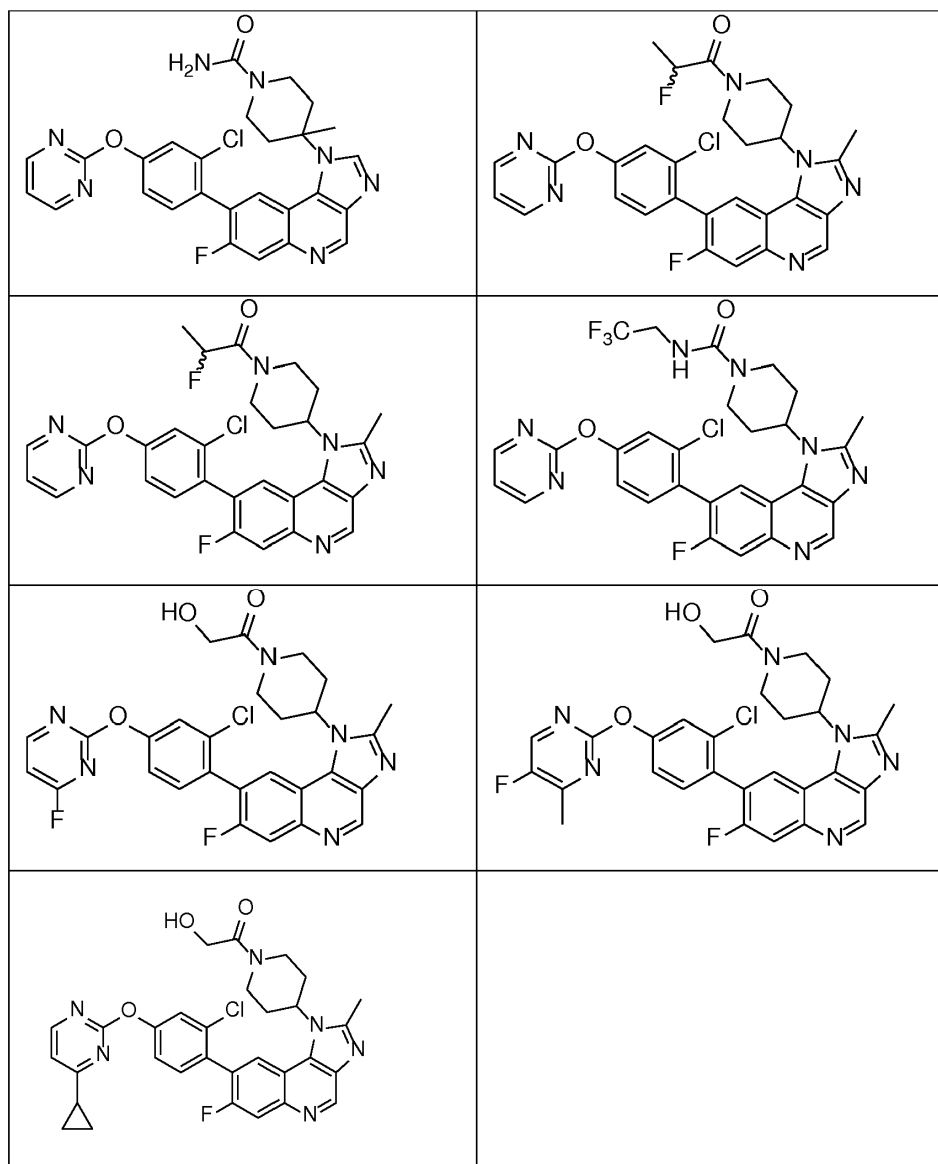




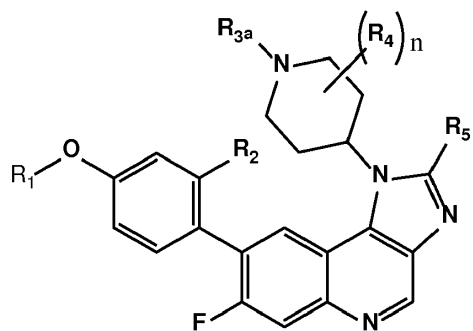








Realización 4^ª. El compuesto de la realización 1^ª de fórmula Ib:

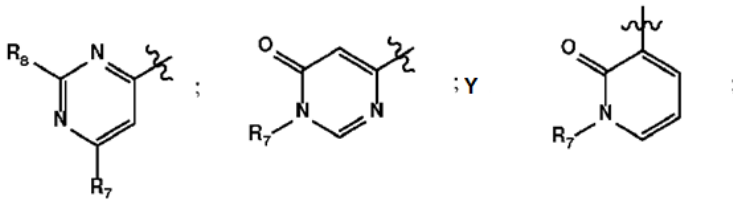


5

Ib

en el cual:
n se elige entre 0, 1 y 2;
R₁ se elige entre:

10



R₂ se elige entre cloro y metoxi;

5 R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-propan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, 2-fluoropropanoilo, 2-hidroxi-propilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-acetoxiacetilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-aminoacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo;

10 R₄ se elige entre hidrógeno, metilo e hidroxi-metilo;

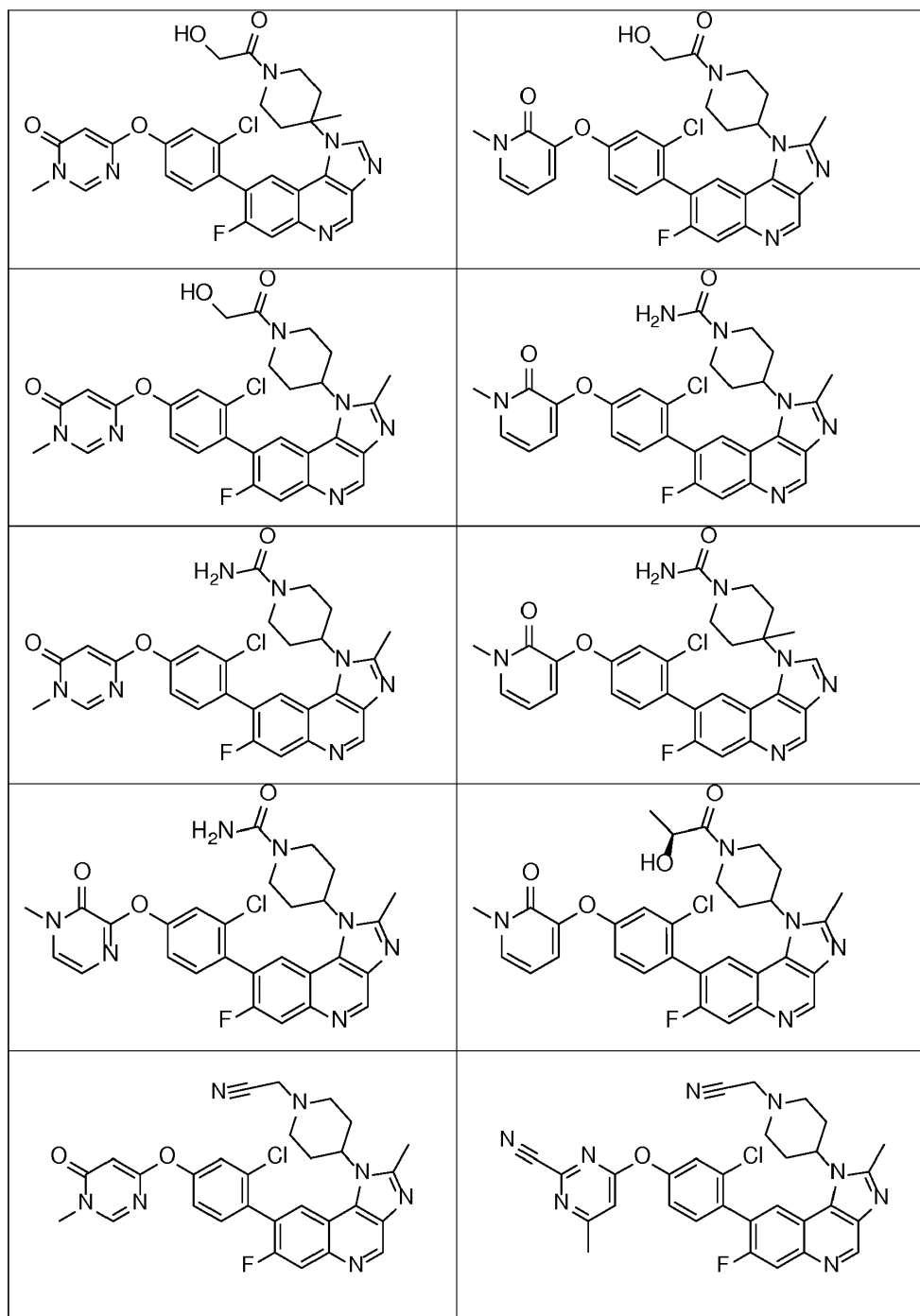
R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

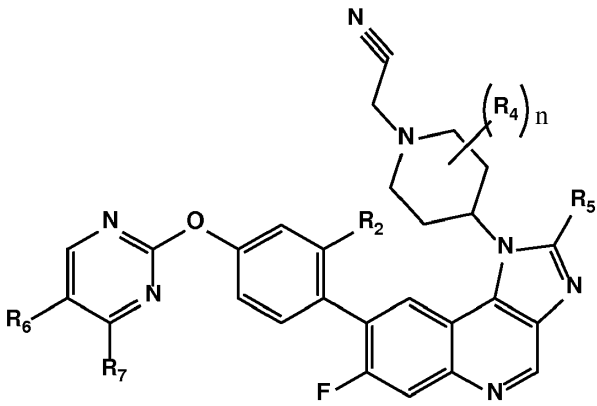
R₈ se elige entre ciano; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 5". El compuesto de la realización 4" elegido entre:

15



Realización 6^o. El compuesto de la realización 1^o de fórmula Ic:



Ic

en el cual:

n se elige entre 0, 1, 2 y 3;

5 R₂ se elige entre cloro y metoxi;

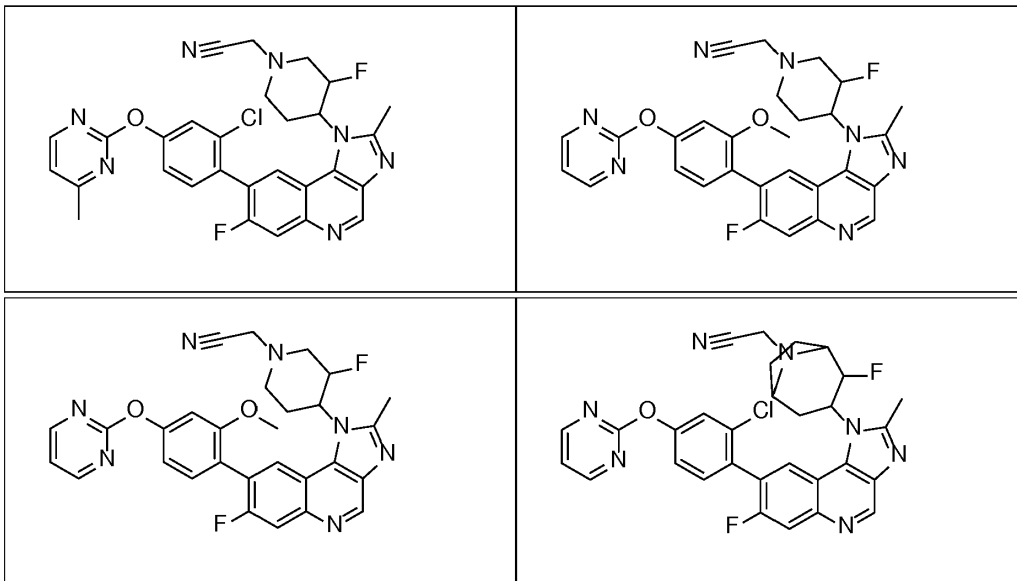
R₄ se elige entre fluoro; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -(CH₂)₂₋₃-;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; y

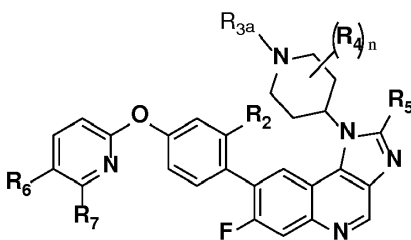
10 R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 7". El compuesto de la realización 6", o las sales farmacéuticamente aceptables de este, elegidos entre:



15

Realización 8". El compuesto de la realización 1" de fórmula Id:



Id

20

en el cual:

n se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R₂ se elige entre cloro y metoxi;

5 R_{3a} se elige entre 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, 2-hidroxi-propilo, 2-acetoxiacetilo, 2-fluoropropanoilo, ciclopropil-sulfonilo, oxetan-2-ilo, isopropil-sulfonilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-aminoacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo;

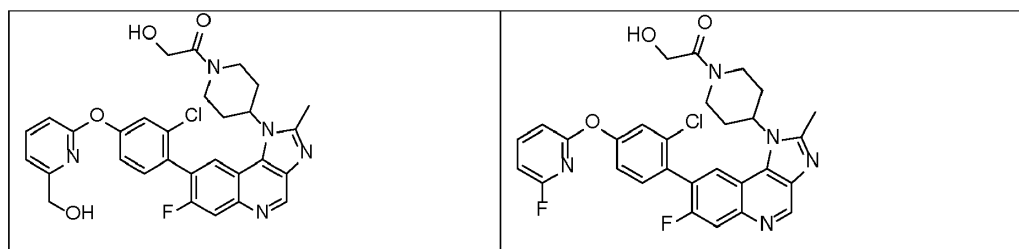
10 R₄ se elige entre fluoro; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -(CH₂)₂₋₃;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

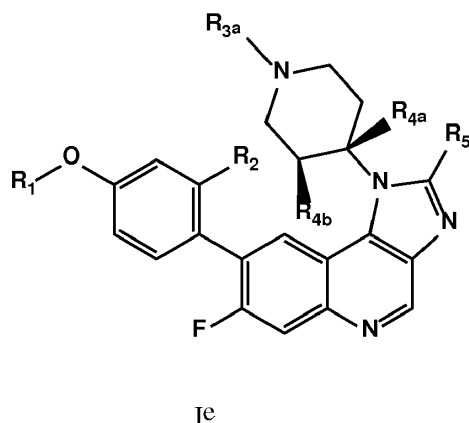
R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; y

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 **Realización 9".** El compuesto de la realización 8", o las sales farmacéuticamente aceptables de este, elegidos entre:

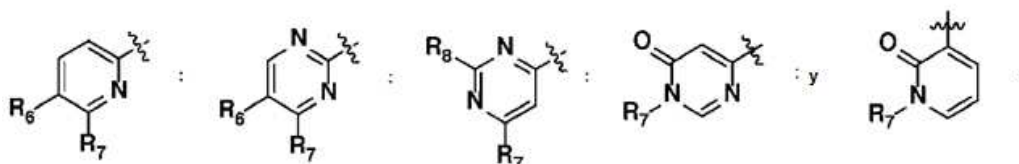


20 **Realización 10".** El compuesto de la realización 1" de fórmula Ie:



en el cual:

25 R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro y metoxi;

30 R_{3a} se elige entre 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxi-etilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, 2-hidroxi-propilo, 2-acetoxiacetilo, 2-fluoropropanoilo, ciclopropil-sulfonilo, oxetan-2-ilo, isopropil-sulfonilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, dimetilcarbamoilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, oxetan-3-ilmetilo, 2-aminoacetilo, 2-metoxiacetilo, 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo y carbamoilo;

35 R_{4a} se elige entre hidrógeno y metilo;

R_{4b} se elige entre hidrógeno y fluór;

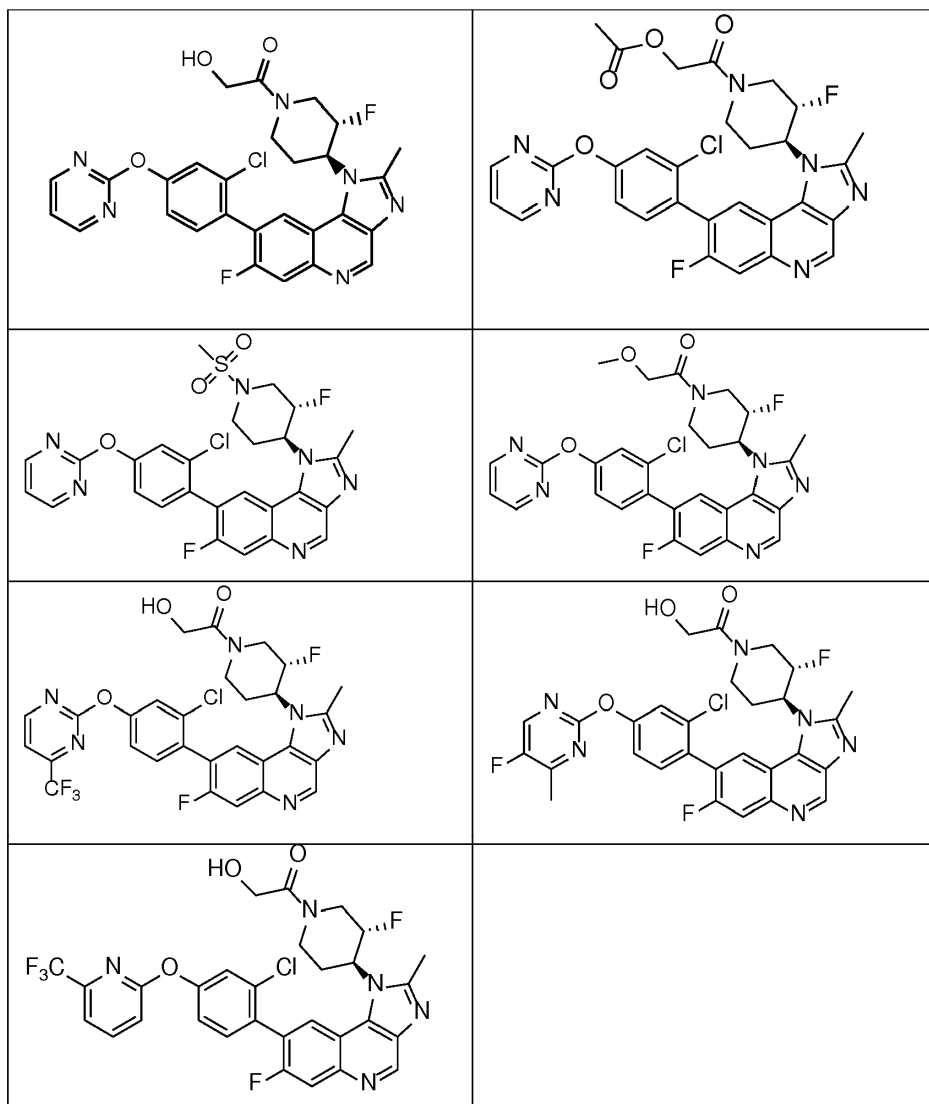
R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro;

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, cloro, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

R₈ se elige entre ciano; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Realización 11". El compuesto de la realización 10", o las sales farmacéuticamente aceptables de este, elegidos entre:



5

Realización 12". Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la realización 1", o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

10 **Realización 13"**. Una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 12" para utilizar en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que son mediados por la actividad de MEK.

15 **Realización 14"**. Un compuesto de la realización 1", o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno mediado por MEK que comprende el paso de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la realización 1", o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 **Realización 15"**. Un compuesto para utilizar de acuerdo con la realización 14" donde dichos trastornos mediados por MEK se eligen entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos elegidos entre rhabdomioma, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing.

Farmacología y utilidad

25 Las enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación están recibiendo mucha atención por parte de la comunidad científica y existe un fuerte deseo de descubrir compuestos que proporcionen beneficios terapéuticos

en relación con el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas. En este sentido se han realizado esfuerzos para identificar y atacar mecanismos específicos que juegan un papel en estas enfermedades.

Un objetivo de interés es la sobreactivación de la cascada de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAP) que se sabe que juega un papel importante en la proliferación y diferenciación celular. Esta vía se puede activar cuando un factor de crecimiento se une a su receptor de tirosina cinasa. Esta interacción promueve la asociación de RAS con RAF e inicia una cascada de fosforilación a través de MEK (cinasa MAP) hasta ERK. Se sabe que la inhibición de esta vía es beneficiosa para tratar las enfermedades hiperproliferativas. MEK es un objetivo terapéutico atractivo porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas, ERK1 y ERK2. La activación constitutiva de MEK/ERK se ha encontrado en muestras de tumores primarios de páncreas, colon, pulmón, riñón y ovario.

La fosforilación de MEK aumenta su afinidad por ERK y su actividad catalítica frente a ERK, así como su afinidad por ATP. Esta invención describe compuestos que inhiben la actividad de MEK mediante modulación de la unión de ATP y de la asociación de MEK con ERK por un mecanismo competitivo con ATP.

Se ha demostrado la activación de MEK en muchos modelos de enfermedad lo que sugiere que la inhibición de MEK podría tener un posible beneficio terapéutico en diversas enfermedades como dolor (véase, por ejemplo, *Evidence of efficacy in pain models* descrito en *J. Neurosci.* 22:478, 2002; *Acta Pharmacol Sin.* 26:789 2005; *Expert Opin Ther Targets.* 9:699, 2005; y *Mol. Pain.* 2:2, 2006); accidente cerebrovascular (véase p. ej., *Evidence of efficacy in stroke models significant neuroprotection against ischemic brain injury by inhibition of the MEK* descrito en *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 304:172, 2003; y *Brain Res.* 996:55, 2004); diabetes (véase, p. ej., *Evidence in diabetic complications* descrito en *Am. J. Physiol. Renal.* 286, F120 2004); inflamación (véase p. ej., *Evidence of efficacy in inflammation models* descrito en *Biochem Biophys. Res. Com.* 268:647, 2000); y artritis (véase, p. ej., *Evidence of efficacy in experimental osteoarthritis and arthritis* como se describe en *J. Clin. Invest.* 116:163. 2006).

La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de MEK. La invención proporciona además preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Los trastornos mediados por MEK que pueden ser tratados por un compuesto de fórmula I como el definido en el Compendio de la invención, son tipos de cáncer elegidos entre, pero no exclusivamente: angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma, mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma, teratoma; carcinoma broncogénico, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado de células pequeñas, carcinoma indiferenciado de células grandes, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, linfoma, hamartoma condromatoso, inestetelioma, carcinoma esofágico de células escamosas, leiomyosarcoma, adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, vipoma, tumores carcinoides de estómago e intestino delgado, adenocarcinoma, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, tumor de Wilms [nefroblastoma], leucemia, carcinoma de células escamosas de vejiga y uretra, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma de células intersticiales, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes, osteoma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma (neurilemoma), retinoblastoma, tumores congénitos, neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello de útero, displasia de cuello de útero pretumoral, carcinoma de ovario, cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, tumores de teca-granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, melanoma, carcinoma vaginal de células claras, sarcoma botrioide (rhabdomyosarcoma embrionario), carcinoma de trompa de Falopio, leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodkiniano, linfoma maligno, melanoma maligno, carcinoma de células basales, lunares, nevos displásicos, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis y neuroblastoma; en particular carcinoma de ovario, cáncer de riñón, cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos elegidos entre rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing, preferentemente cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de riñón y carcinoma ovárico.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades o afecciones relacionadas con la hiperactividad de MEK. Por lo tanto, pueden ser útiles en un método de tratamiento de un trastorno elegido entre: rechazo de xenoinjerto (cellos), piel, extremidad, trasplante de órgano o médula ósea; artrosis; artritis reumatoide; fibrosis quística; complicaciones de la diabetes (incluidas retinopatía diabética y nefropatía diabética); hepatomegalia; cardiomegalia; accidente cerebrovascular (apoplejía isquémica focal aguda e isquemia

cerebral global); insuficiencia cardiaca; choque séptico; asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Alzheimer; y dolor crónico o neuropático.

5 La expresión "dolor crónico" para los fines de la presente invención incluye, pero no exclusivamente, el dolor idiopático y el dolor asociado al alcoholismo crónico, la deficiencia de vitaminas, la uremia o el hipotiroidismo. . El dolor crónico se asocia con numerosas afecciones, incluidas, pero no exclusivamente, la inflamación y el dolor postoperatorio.

10 Según se usa en este documento, la expresión "dolor neuropático" se asocia con numerosas afecciones que incluyen, pero no exclusivamente, inflamación, dolor postoperatorio, dolor de miembro fantasma, dolor por quemaduras, gota, neuralgia del trigémino y neuralgia herpética aguda y postherpética, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión de constricción, daño tisular, amputación de extremidades y lesiones nerviosas entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

15 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles como agentes antivirales para el tratamiento de infecciones virales como el VIH, la hepatitis B (VHB), el virus del papiloma humano (VPH), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB).

20 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de reestenosis, psoriasis, dermatitis alérgica de contacto, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis y enfermedades inflamatorias intestinales, por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

25 Un inhibidor de MEK de la presente invención se puede combinar de manera útil con otro principio farmacológicamente activo, o con otros dos o más principios farmacológicamente activos, especialmente en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las definidas antes, se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado, en combinación con uno o más agentes elegidos entre quimioterápicos, por ejemplo, los inhibidores de la mitosis como un taxano, un alcaloide de la vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina y otros antineoplásicos, por ejemplo, cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4(1H,3H)-pirimidinadiona (5-FU), flutamida o gemcitabina.

30 Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas en la terapia, que incluyen actividad sinérgica.

En ciertas realizaciones, dicho compuesto se administra por vía parenteral.

35 En ciertas realizaciones, dicho compuesto se administra por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasal.

En ciertas realizaciones, dicho compuesto es administrada por vía sistémica.

40 En ciertas realizaciones, dicho paciente es un mamífero.

En ciertas realizaciones, dicho paciente es un primate.

En ciertas realizaciones, dicho paciente es un ser humano.

45 En este documento se describe un método de tratamiento de un trastorno mediado por MEK, que comprende el paso de: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un quimioterápico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, como el definido en el Compendio de la invención.

50 Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos antes, formulados conjuntamente con uno o más soportes (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, pócimas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los destinados a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como crema, pomada, o un parche de liberación controlada o un aerosol aplicados a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, una crema o una espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; (8) por vía nasal; (9) por vía pulmonar; o (10) por vía intratecal. En una realización, la formulación farmacéutica consiste en una dispersión sólida que contiene un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como el principio activo incorporado en un polímero o mezcla de polímeros, mezclado opcionalmente con al menos un excipiente (p. ej. un tensioactivo). Los ejemplos de polímeros adecuados

son PVP k30, PVP-VA 64, HPMC E3, HPMC-ASLF, HPMC P, Eudragit EPO, Eudragit L100, Soluplus o PEG 8000. Los ejemplos de excipientes adecuados son SLS, Cremophor EL, vitamina E TPGS, Poloxámero 407, Poloxámero 188 o Solutol HS15.

- 5 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" según se usa en este documento significa la cantidad de un compuesto, material o composición que contiene un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un animal, con una relación riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.
- 10 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin provocar una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, y acordes con una relación riesgo/beneficio razonable.
- 15 La frase "soporte farmacéuticamente aceptable" según se usa en este documento, significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, como un relleno líquido o sólido, un diluyente, un excipiente, un auxiliar de fabricación (por ejemplo, lubricante, talco, estearato de magnesio, calcio o zinc, o ácido esteárico), o un material solvente encapsulante, implicado en el transporte del compuesto en cuestión desde un órgano o una parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada soporte debe ser "aceptable" en el sentido de que debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser nocivo para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; (10) glicoles, como propilenglicol; (11) polioles, como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) amortiguadores del pH como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH amortiguado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias atóxicas compatibles, empleadas en formulaciones farmacéuticas.
- 20
- 25
- 30

Como se indica precedentemente, ciertas realizaciones de los compuestos de la presente pueden contener un grupo funcional básico, como amino o alquilamino, y son, por lo tanto, capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. En este sentido la expresión "sales farmacéuticamente aceptables", se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos de los compuestos de la presente invención, que son relativamente atóxicas. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, o bien por separado, haciendo reaccionar un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

35

40

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en cuestión incluyen las sales atóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos. Por ejemplo, las sales atóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

45

50

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos, se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas de los compuestos de la presente invención, que son relativamente atóxicas. Estas sales se pueden preparar asimismo *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, o bien por separado, haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al., *supra*)

55

60

También pueden estar presentes en las composiciones humectantes, emulsionantes y lubricantes, como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

65

5 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes liposolubles, como palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) quelantes de metales, como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

10 Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por cualquier método conocido en el área farmacéutica. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de soporte para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del huésped que está en tratamiento y del modo específico de administración. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de soporte para producir forma farmacéutica individual será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, fuera del 15 cien por ciento, esta cantidad variará entre aproximadamente 0,1 por ciento y aproximadamente noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 70 por ciento, muy preferentemente entre aproximadamente 10 por ciento y aproximadamente 30 por ciento.

20 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención contiene un excipiente elegido del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares, y soportes poliméricos, como poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación mencionada previamente vuelve a un compuesto de la presente invención biodisponible por vía oral.

25 Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones comprenden el paso de asociar un compuesto de la presente invención con el soporte y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con soportes líquidos o soportes sólidos finamente divididos, o ambos, y luego si fuera necesario dando forma al producto.

30 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral, pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (utilizando una base saborizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales, y similares, cada una con una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también se 35 puede administrar como un bolo, un electuario o una pasta.

40 En las formas farmacéuticas sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables, como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o cargas como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, como glicerol; (4) desintegrantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato de sodio; (5) retardantes para soluciones, como vaselina; (6) aceleradores de la absorción, como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, por ejemplo poloxámero y laurilsulfato de sodio; (7) humectantes, 45 como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico, y sus mezclas; (10) colorantes; y (11) agentes de liberación controlada como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden también contener amortiguadores del pH. También se pueden 50 emplear composiciones sólidas similares como relleno en cápsulas de cubierta de gelatina blanda y dura utilizando excipientes como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

55 Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos fabricados por compresión se pueden preparar empleando algún aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar por moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

60 Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones de la presente invención, como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden, opcionalmente, ranurar o preparar con recubrimientos y cubiertas, como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en el área de la formulación farmacéutica. También se pueden formular de modo de proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para obtener el perfil de liberación deseado, otras matrices 65 poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para la liberación rápida, por ejemplo, liofilizados. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o mediante la incorporación

- de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente opacificantes y pueden ser de una composición tal, que liberen sólo el principio o principios activos, o los liberen preferentemente, en determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden utilizar comprenden sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más excipientes como los descritos antes.
- Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados corrientemente en el área, como por ejemplo agua u otros solventes, solubilizantes y emulsionantes, como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, tetrahidrofurfurool, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y sus mezclas.
- Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden contener adyuvantes como humectantes, emulsionantes y suspendentes, edulcorantes, saborizantes, colorantes, aromatizantes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los principios activos, pueden contener suspendentes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y sus mezclas.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, que se puede preparar mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o soportes no irritantes adecuados, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorio o un salicilato y, que sean sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto, se fundan en el recto o la cavidad vaginal y liberen el principio activo.
- Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen dichos soportes como los que se sabe en el área que son apropiados.
- Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El principio activo se puede mezclar en condiciones asépticas con un soporte farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, amortiguador del pH o propelente que pueda ser necesario.
- Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener además de un principio activo de esta invención, excipientes como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, vaselinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o sus mezclas.
- Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes como lactosa, talco, ácido silícico e hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propelentes corrientes, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar al cuerpo una administración controlada de un compuesto de la presente invención. Dichas formas farmacéuticas se pueden fabricar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar o bien proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.
- También se contemplan las formulaciones oftálmicas, las pomadas, los polvos y las soluciones oculares como comprendidas por el alcance de esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral contienen uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas, farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, amortiguadores del pH, bacteriostáticos, solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del destinatario, o suspendentes o espesantes.
- Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados, que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y sus mezclas adecuadas, aceites vegetales, como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como

oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

- 5 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes como conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos en cuestión, se puede asegurar incluyendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos, como azúcares, cloruro de sodio y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la
- 10 inclusión de agentes que retarden la absorción, como monoestearato de aluminio y gelatina.
- En algunos casos, a fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable enlentecer la absorción del mismo desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina.
- 15 Alternativamente, la absorción retardada de una forma del fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas inyectables de liberación lenta (depot) se preparan formando matrices de microencapsulación del compuesto en cuestión en polímeros biodegradables como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación entre fármaco y polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Son ejemplos de otros polímeros biodegradables los poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables en depot por atrapamiento del fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

25 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a los seres humanos y los animales, estos se pueden administrar *per se* o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, de 0,1 a 99% (más preferentemente, de 10 a 30%) de principio activo en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

30 Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Se presentan naturalmente en formas convenientes para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción oftálmica, crema, supositorio, etc. administración por inyección, infusión o inhalación; tópica mediante loción o pomada; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral.

35 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" según se usan en este documento significan modos de administración diferentes de la administración enteral y la administración tópica, generalmente por inyección e incluye, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbitaria, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

40 Las frases "administración sistémica", "administrada por vía sistémica", "administración periférica" y "administrada periféricamente" según se usan en este documento significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material de otra manera que directamente en el sistema nervioso central, de modo que entra en el sistema del paciente y, por ende, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

45 Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluidas, la vía oral, nasal, como, por ejemplo, un aerosol, la vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, por ejemplo mediante polvos, pomadas o gotas, incluidas las vías bucal y sublingual.

50 Independientemente de la vía de administración elegida, los compuestos de la presente invención, que se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales, conocidos por los expertos.

55 Los niveles de dosis reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar de modo de obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin que sean tóxicos para el paciente.

60 El nivel de dosis elegido dependerá de diversos factores, entre otros la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o amida de éste, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular empleado, la velocidad y magnitud de la absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el género, el peso, la afección, el estado general de salud y la historia clínica del paciente en tratamiento, y factores similares conocidos en el área médica.

65

Un médico o un veterinario con experiencia en el área pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica necesaria. Por ejemplo, el médico o el veterinario podrían comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en concentraciones menores que las necesarias para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar la dosis gradualmente hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad de compuesto, que es la dosis mínima eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz depende generalmente de los factores descritos previamente. Generalmente, las dosis oral, intravenosa, intracerebroventricular y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilizan para los efectos analgésicos indicados, variarán desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del principio activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas separadamente a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas farmacéuticas unitarias. La dosificación preferida es una administración por día.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención sea administrado solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación farmacéutica (composición).

Los compuestos según la invención se pueden formular para la administración de cualquier manera conveniente para el uso en humanos o en medicina veterinaria, por analogía con otros productos farmacéuticos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos en cuestión, como los descritos antes, formulados conjuntamente con uno o más soportes (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluidas las adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, pócimas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, una pomada o un aerosol aplicados a la piel, los pulmones o las membranas mucosas; o (4) por vía intravaginal o intrarrectal o, por ejemplo, como un pesario, una crema o una espuma; (5) por vía sublingual o bucal; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

El término "tratamiento" tiene la intención de abarcar también la profilaxis, la terapia y la cura.

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesita, incluidos los primates, en particular los seres humanos y otros mamíferos como equinos, vacunos, porcinos y ovinos; y las aves de corral y animales domésticos en general.

El compuesto de la invención se puede administrar como tal o en mezclas con soportes farmacéuticamente aceptables y también se puede administrar junto con antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. La terapia conjunta, incluye, por lo tanto, la administración secuencial, simultánea y por separado del principio activo, de manera que los efectos terapéuticos del primer compuesto administrado no haya desaparecido totalmente cuando se administre el siguiente.

La tecnología de microemulsión puede mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrine (Dordunoo, S. K., et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una mayor biodisponibilidad preferentemente por dirigir la absorción al sistema linfático en lugar de al sistema circulatorio, lo que omite el paso por el hígado, y evita la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

Si bien están contemplados todos los soportes anfífilos adecuados, los soportes que se prefieren en la actualidad son generalmente aquellos que tienen categoría de generalmente reconocidos como seguros (GRAS), y que tanto pueden solubilizar el compuesto de la presente invención como microemulsionarlo en una etapa posterior, cuando la solución entra en contacto con una fase acuosa compleja (como la que se encuentra en el tracto gastrointestinal humano). Generalmente, los ingredientes anfífilos que satisfacen estos requisitos tienen valores de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de 2-20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena lineal en el intervalo de C-6 a C-20. Son ejemplos los glicéridos grasos de polietileno glicolizado y los polietilenglicoles.

Los soportes anfífilos comercialmente disponibles están especialmente contemplados, e incluyen la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol o Lauroglycol (todos fabricados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), PEG-mono-oleato, PEG-di-oleato, PEG-mono-laurato y di-laurato, lecitina, Polisorbato 80, etc (producidos y distribuidos por varias empresas de los Estados Unidos y todo el mundo).

5 Son polímeros hidrófilos adecuados para utilizar en la presente invención aquellos que son fácilmente solubles en agua, que pueden estar unidos covalentemente a lípidos formadores de vesículas, y que son tolerados in vivo sin efectos tóxicos (es decir, son biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), poliláctico (también denominado poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado poliglicólido), un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico y alcohol polivinílico. Los polímeros preferidos son los que tienen un peso molecular entre aproximadamente 100 o 120 Dalton y aproximadamente 5.000 o 10.000 Dalton, y más preferentemente entre aproximadamente 300 Dalton y aproximadamente 5.000 Dalton. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol con un peso molecular entre aproximadamente 100 y aproximadamente 5.000 Dalton, y más preferentemente con un peso molecular entre aproximadamente 300 y aproximadamente 5.000 Dalton. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 Dalton (PEG(750)). Los polímeros también se pueden definir por el número de monómeros que contienen; una realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de al menos aproximadamente tres monómeros, dichos polímeros PEG constan de tres monómeros (aproximadamente 150 Dalton).

15 Otros polímeros hidrófilos que pueden ser adecuados para utilizar en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, polimetoxazolina, polietiloxazolina, polihidroxipropil metacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida y celulosas derivatizadas como hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

20 En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible elegido del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y sus copolímeros, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido butico), poli(ácido valérico), poli(láctido-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, ácidos polihialurónicos, policianoacrilatos y sus combinaciones, mezclas, o copolímeros.

25 Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, compuestos por 6, 7 u 8 unidades de glucosa, designadas por las letras griegas .alfa., .beta. o .gamma., respectivamente. No se sabe que existan ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están unidas por enlaces alfa-1,4-glucosídicos. Como consecuencia de la conformación en silla de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundarios (en C-2, C-3) están ubicados en un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primarios en C-6 están ubicados en el otro lado. Como resultado, las caras externas son hidrófilas, lo que vuelve a las ciclodextrinas solubles en agua. En contraste, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrófobas, dado que están revestidas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y por los oxígenos tipo éter. Estas matrices permiten la complejación con diversos compuestos relativamente hidrófobos, incluidos, por ejemplo, compuestos esteroideos tales como 17.beta-estradiol (véase, por ejemplo, van Uden et al. *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). La complejación tiene lugar por interacciones de Van der Waals y por la formación de enlaces de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, véase Wenz, *Agnew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:803-822 (1994).

30 Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrinas dependen en gran medida del tipo y el grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua varía entre insoluble (p. ej., triacetil-beta-ciclodextrina) y 147% soluble (p/v) (G-2-beta-ciclodextrina). Además, son solubles en muchos solventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas permiten el control sobre la solubilidad de los distintos componentes de la formulación, aumentando o disminuyendo su solubilidad.

35 Se han descrito numerosas ciclodextrinas y métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I), et al. (Pat. de EE. UU. N° 3,453,259) y Gramera, et al. (Pat. de EE. UU. N° 3,459,731) describieron ciclodextrinas electroneutras. Otros derivados incluyen ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Pat. de EE. UU. N° 3,453,257], ciclodextrinas reticuladas insolubles (Solms, Pat. de EE. UU. N° 3,420,788), y ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Pat. de EE. UU. N° 3,426,011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han anexado a la ciclodextrina progenitora ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiosulfónicos, ácidos tiosulfínicos y ácidos sulfónicos [véase, Parmeter (III), supra]. Además han sido descritos derivados de sulfoalquil éter de ciclodextrina por Stella, et al. (Pat. de EE. UU. N° 5,134,127).

40 Los liposomas constan de al menos una membrana de bicapa lipídica que encierra un compartimento interno acuoso. Los liposomas se pueden caracterizar por el tipo de membrana y por el tamaño. Las vesículas unilamelares pequeñas (SUV) tienen una única membrana y generalmente un diámetro que varía entre 0,02 y 0,05 μm ; las vesículas unilamelares grandes (LUVS) tienen un diámetro generalmente mayor de 0,05 μm . Las vesículas oligolamelares grandes y las vesículas multilamelares tienen múltiples capas de membrana, generalmente concéntricas, y habitualmente con un diámetro mayor de 0,1 μm . Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir, varias vesículas más pequeñas contenidas dentro de una vesícula más grande, se denominan vesículas multivesiculares.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones que comprenden liposomas que contienen un compuesto de la presente invención, donde la membrana del liposoma está formulada para proporcionar un liposoma con aumento de la capacidad de transporte. Alternativamente, o además, el compuesto de la presente invención puede estar contenido o adsorbido en la bicapa liposómica del liposoma. El compuesto de la presente invención puede formar

un agregado con un tensioactivo lipídico y ser transportado dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana liposómica está formulada para resistir los efectos perturbadores del agregado de principio activo-tensioactivo.

5 De acuerdo con una realización de la presente invención, la bicapa lipídica de un liposoma contiene lípidos derivatizados con polietilenglicol (PEG), de modo que las cadenas de PEG se extienden desde la superficie interna de la bicapa lipídica al interior del espacio encapsulado por el liposoma y se extienden desde el exterior de la bicapa lipídica al entorno circundante.

10 Los principios activos contenidos dentro de los liposomas de la presente invención están solubilizados. Los agregados de tensioactivo y principio activo (como emulsiones o micelas que contienen el principio activo de interés) pueden estar atrapados dentro del espacio interior de los liposomas según la presente invención. Un tensioactivo actúa de forma de dispersar y solubilizar el principio activo, y se puede elegir entre cualquier tensioactivo alifático, cicloalifático o aromático adecuado, inclusive, pero no exclusivamente, lisofosfatidilcolinas (LPC) biocompatibles de diferentes longitudes de cadena (por ejemplo, desde aproximadamente C.sub.14 a aproximadamente C.sub.20). Los lípidos derivatizados con polímeros como los PEG-lípidos también se pueden utilizar para la formación de micelas puesto que actuarán de modo de inhibir la fusión micela/membrana, y como la adición de un polímero a moléculas de tensioactivo disminuye la CMC del tensioactivo y favorece la formación de micelas. Se prefieren los tensioactivos con valores de CMC en el intervalo micromolar; los tensioactivos de CMC mayor se pueden utilizar para preparar micelas atrapadas en los liposomas de la presente invención, sin embargo, los monómeros de tensioactivos micelares podrían afectar la estabilidad de la bicapa liposómica y serían un factor al diseñar un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por cualquiera de una variedad de técnicas que son conocidas en el área. Véanse, por ejemplo, Pat. de EE. UU N° 4,235,871; solicitudes PCT publicadas WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993.

Por ejemplo, los liposomas de la presente invención se pueden preparar difundiendo un lípido derivatizado con un polímero hidrófilo en liposomas preformados, por ejemplo exponiendo los liposomas preformados a micelas compuestas por polímeros injertados en lípidos, a las concentraciones de lípidos correspondientes al porcentaje molar final de los lípidos derivatizados que sea el deseado en el liposoma. Los liposomas que contienen un polímero hidrófilo también se pueden formar por técnicas de homogeneización, hidratación en el campo lipídico o extrusión, como las conocidas en el área.

35 En un aspecto de la presente invención, los liposomas se preparan para tener tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaño seleccionado. Un método de dimensionamiento eficaz consiste en la extrusión de una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato con un tamaño de poro uniforme seleccionado; el tamaño de los poros de la membrana corresponderá a grandes rasgos a los tamaños más grandes de los liposomas producidos por extrusión a través de la membrana. Véase, por ejemplo, Pat. de EE. UU N° 4,737,323 (12 de abril de 1988).

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material de encapsulado, la concentración del fármaco encapsulado y la presencia de modificadores de la liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para que sea dependiente del pH, por ejemplo, empleando un recubrimiento sensible al pH que libere sólo a un pH bajo, como en el estómago, o a un pH mayor, como en el intestino. Se puede utilizar un recubrimiento entérico para lograr que no se produzca la liberación hasta después del pasaje a través del estómago. Se pueden utilizar varios recubrimientos o mezclas de cianamida encapsuladas en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguido de la liberación posterior en el intestino. La liberación también se puede manipular mediante inclusión de sales o agentes formadores de poros, lo que puede aumentar la absorción de agua o la liberación del fármaco por difusión desde la cápsula. Los excipientes que modifican la solubilidad del fármaco también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que aumenten la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden añadir al fármaco, añadir como una fase diferente (es decir, como partículas), o se pueden codisolver en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe ser entre 0,1 y treinta por ciento (p/p de polímero). Los tipos de potenciadores de la degradación incluyen sales inorgánicas como sulfato de amonio y cloruro de amonio, ácidos orgánicos como ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico, bases inorgánicas como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de zinc e hidróxido de zinc, y bases orgánicas como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina, y tensioactivos como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que agregan microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua como sales inorgánicas y azúcares) se agregan como particulados. El intervalo debe estar entre 1 y treinta por ciento (p/p de polímero).

La absorción también se puede manipular mediante alteración del tiempo de residencia de las partículas en el intestino. Esto se puede lograr, por ejemplo, recubriendo las partículas con, o eligiendo como material de encapsulado, un polímero adhesivo de la mucosa. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, como

quitosano, celulosas, y especialmente poliacrilatos (según se usa en este documento, poliacrilatos se refiere a los polímeros que tienen grupos acrilato y grupos acrilato modificados como cianoacrilatos y metacrilatos).

Combinaciones farmacéuticas

La invención se refiere especialmente a un compuesto de fórmula I (o a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I) para utilizar en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en este documento; en donde la respuesta al tratamiento es beneficiosa como se demuestra, por ejemplo, por la eliminación parcial o total de uno o más de los síntomas de la enfermedad hasta la cura o remisión completa.

Un compuesto de fórmula (I) también se puede utilizar en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, pero no exclusivamente, inhibidores de la aromatasas; antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; principios activos que actúan sobre los microtúbulos; compuestos alquilantes; compuestos inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR, como RAD001; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o un lípido cinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o un lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de las metionina aminopeptidasas; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos, como HCD122; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras, inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas, como FLUDARABINA; compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3, como PKC412; inhibidores de Hsp90 como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics y AUY922; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de la proteína husillo quinesina, como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K, como BEZ235, BKM120 [es decir 5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina] o BYL719 [es decir (S)-N1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)pirrolidina-1,2-dicarboxamida]; en particular BEZ235; preferentemente BKM120 o BYL719; inhibidores de RAF, como LGX818 o RAF265; inhibidores de MEK como ARRY142886 de Array PivPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes de EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de la S-adenosilmetionina descarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterápicos. Por otra parte, alternativamente o además, se pueden utilizar en combinación con otros métodos de tratamiento de tumores, que incluyen cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticosteroides, hormonas, o se pueden utilizar como radiosensibilizadores. Asimismo, en el tratamiento antiinflamatorio y/o antiproliferativo, se incluye la combinación con fármacos antiinflamatorios. También es posible la combinación con antihistamínicos, broncodilatadores AINE o antagonistas de los receptores de quimioquinas.

La expresión "inhibidor de la aromatasas" según se usa en este documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. La expresión incluye, pero no exclusivamente, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterápico que es un inhibidor de la aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos a los receptores hormonales, por ejemplo, los tumores de mama.

El término "antiestrógeno" según se usa en este documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no exclusivamente, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en US 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterápico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos a los receptores de estrógenos, por ejemplo, los tumores de mama.

El término "antiandrógeno" según se usa en este documento se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas andrógenas e incluye, pero no exclusivamente, la bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en US 4,636,505.

El término "agonista de la gonadorelina" según se usa en este documento incluye, pero no exclusivamente, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ZOLADEX. Abarelix se puede formular, por ejemplo, según se da a conocer en US 5,843,901.

La expresión "inhibidor de la topoisomerasa I" según se usa en este documento, incluye, pero no exclusivamente, topotecán, gimotecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148 (compuesto A1 en WO99/17804). El irinotecán se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada CAMPTOSAR. El topotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada HYCAMTIN.

La expresión "inhibidor de la topoisomerasa II" según se usa en este documento incluye, pero no exclusivamente, las antraciclinas, como la doxorubicina (incluida la formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOVANTRON.

La expresión "compuesto activo que actúa sobre los microtúbulos" se refiere a compuestos que estabilizan los microtúbulos, que desestabilizan los microtúbulos y a inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluidos, pero no exclusivamente, los taxanos, p. ej., paclitaxel y docetaxel, los alcaloides de la vinca, p. ej., vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colchicina y epotilonas y sus derivados, por ejemplo epotilona B o D o sus derivados. El paclitaxel se puede administrar por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, según se da a conocer en US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente las epotilonas A y/o B.

La expresión "compuesto alquilante" según se usa en este documento incluye, pero no exclusivamente, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada HOLOXAN.

La expresión "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a los compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye compuestos como LDH589 dado a conocer en WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi)etil][2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además incluye particularmente el ácido hidroxámico suberoilanolida (SAHA).

La expresión "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no exclusivamente, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato y antagonistas del ácido fólico como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada GEMZAR.

La expresión "compuesto de platino" según se usa en este documento incluye, pero no exclusivamente, carboplatino, cis-platino, cisplatino y el oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada CARBOPLAT. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ELOXATIN.

Las expresiones "compuestos que atacan/disminuyen la actividad de una proteína cinasa o un lípido cinasa"; o "la actividad de una proteína fosfatasa o un lípido fosfatasa"; u "otros compuestos antiangiogénicos" según se usan en este documento, incluyen, pero no exclusivamente, inhibidores de las proteínas tirosina cinasas y/o serina y/o treonina cinasas o inhibidores de los lípidos cinasas, por ejemplo:

a) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), como los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR,

- especialmente los compuestos que inhiben al receptor de PDGF, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidina-
amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;
- b) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de los
fibroblastos (FGFR);
- 5 c) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento semejante a la
insulina tipo I (IGF-IR), como los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente
los compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor de IGF-I, como los compuestos dados a conocer en WO
02/092599, o anticuerpos que atacan el dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;
- 10 d) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de los receptores tirosina cinasa Trk o
inhibidores de efrina-B4;
- e) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor tirosina cinasa Axl;
- f) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Ret;
- g) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Kit/SCFR, es decir, el
receptor tirosina cinasa c-Kit (parte de la familia PDGFR), como los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la
15 actividad de la familia del receptor tirosina cinasa c-Kit, especialmente los compuestos que inhiben al receptor c-Kit,
por ejemplo, imatinib;
- h) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos
de fusión génica (p.ej. BCR-ABL cinasa) y mutantes, como los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la
actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo, un derivado N-fenil-2-
20 pirimidina-amina, p. ej. imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o
dasatinib (BMS-354825)
- i) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de la proteína cinasa C
(PKC) y Raf de las serina/treonina cinasas, miembros de la familia de MEK, ERK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y
Ras/MAPK, como los miembros de la familia de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y Ras/MAPK y/o miembros de
25 la familia de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina
dados a conocer en US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; algunos ejemplos de otros compuestos incluyen, por
ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976;
Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos isoquinolina como los dados a conocer en WO 00/09495; los FTI;
BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); en particular los compuestos que atacan, disminuyen o
30 inhiben la actividad de los miembros de la familia de la proteína cinasa C (PKC) y Raf de las serina/treonina cinasas,
miembros de la familia de MEK, ERK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y Ras/MAPK y/o miembros de la familia de las
cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y son especialmente aquellos derivados estaurosporina dados a conocer en
US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; algunos ejemplos de otros compuestos incluyen, por ejemplo, UCN-01,
safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521;
35 LY333531/LY379196; compuestos isoquinolina como los dados a conocer en WO 00/09495; Dabrafenib, Vemurafenib,
Encorafenib; FTI; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK) o NVP-LEE011 (es decir, 7-ciclopentil-
N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida); GDC-0994 (es decir,
(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona
o SCH900353 o BVD-523 (es decir, (S)-4-(5-cloro-2-(isopropilamino)piridin-4-il)-N-(1-(3-clorofenil)-2-hidroxietil)-1H-
40 pirrol-2-carboxamida); preferentemente Dabrafenib, NVP-LEE011 (es decir, 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-
1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida) o Encorafenib.
- j) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de las proteínas tirosina cinasas,
como los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de las proteínas tirosina cinasas
incluidos mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferentemente un compuesto de bajo peso
45 molecular (Mr < 1500), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente un compuesto elegido entre
la clase de compuestos bencilidenomalonitrilo o la clase de compuestos S-arilbencenomalonitrilo o quinolina bisustrato,
más especialmente cualquier compuesto elegido del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina
AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 enantiómero (+); Tirfostina AG 555; AG
494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina éster de adamantilo del ácido (4-[[2,5-dihidroxifenil]metil]amino}-benzoico;
50 NSC 680410, adafostina);
- k) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasas del factor
de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros) y sus mutantes, como los
compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de los receptores del factor de crecimiento
epidérmico, son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de
55 receptores tirosina cinasas EGF, por ejemplo al receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o que se unen a EGF o a los
ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales dados
a conocer genéricamente y específicamente en WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejemplo 39, o en EP 0
564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO
97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo el compuesto conocido como
60 CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo el compuesto
ZM105180); por ejemplo trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-
569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3 y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que se
dan a conocer en WO 03/013541; y
- l) los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, como los compuestos que atacan,
65 disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente los compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor
c-Met, o anticuerpos dirigidos al dominio extracelular de c-Met o que se unen a HGF.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen un mecanismo diferente para su actividad, por ejemplo no relacionado con la inhibición de proteínas o lípidos cinasas como talidomida (THALOMID) y TNP-470.

5 Son compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o un lípido fosfatasa, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido ocaidaico o uno de sus derivados.

Son compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular, por ejemplo, ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol o α -, γ - o δ -tocotrienol.

10 La expresión "inhibidor de la ciclooxigenasa" según se usa en este documento, incluye, pero no exclusivamente, p. ej. los inhibidores de la Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con alquilo en la posición 5 y derivados, como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

15 El término "bisfosfonatos" según se usa en este documento incluye, pero no exclusivamente, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El "ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada AREDIA™. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo en la forma que se comercializa, por ejemplo bajo la marca registrada ZOMETA.

30 La expresión "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578; preferentemente everolimus.

35 La expresión "inhibidor de la heparanasa" según se usa en este documento se refiere a los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. La expresión incluye, pero no exclusivamente, PI-88.

La expresión "modificador de la respuesta biológica" según se usa en este documento se refiere a una linfocina o a interferones, por ejemplo, el interferón γ .

40 La expresión "inhibidor de las isoformas oncógenas de Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras y N-Ras, según se usa en este documento se refiere a los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad oncógena de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa" p.ej. L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

45 La expresión "inhibidor de la telomerasa" según se usa en este documento se refiere a los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben al receptor de la telomerasa, por ejemplo telomestatina.

50 La expresión "inhibidor de la metionina aminopeptidasa" según se usa en este documento se refiere a los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son por ejemplo bengamida o uno de sus derivados.

La expresión "inhibidor del proteasoma" según se usa en este documento se refiere a los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade™) y MLN 341.

55 La expresión "inhibidor de las metaloproteinasas de matriz" o (inhibidor de "MMP") según se usa en este documento, incluye, pero no exclusivamente, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos del colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo el inhibidor hidroxamato peptidomimético batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

60 La expresión "compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas" según se usa en este documento, incluye, pero no exclusivamente, inhibidores de la tirosina cinasa tipo FMS, por ejemplo los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de la tirosina cinasa tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK por ejemplo los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la cinasa del linfoma anaplásico.

65

Los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de la tirosina cinasa tipo FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor de cinasa Flt-3R, por ejemplo PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

5 La expresión "inhibidores de HSP90" según se usa en este documento, incluye, pero no exclusivamente, los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; que degradan, atacan, disminuyen o inhiben las proteínas cliente de HSP90 a través de la vía ubiquitina-proteasoma. Los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 por ejemplo, 17-alilamino,17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicol e inhibidores de HDAC. Un ejemplo de inhibidor de HSP90 es AUY922.

15 La expresión "anticuerpos antiproliferativos" según se usa en este documento, incluye, pero no exclusivamente, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40), el anticuerpo 2C4 y el anticuerpo HCD122 (anti-CD40). Con anticuerpos, se quiere dar a entender por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre y cuando exhiban la actividad biológica deseada.

20 Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con las terapias estándar para la leucemia, especialmente en combinación con las terapias utilizadas para el tratamiento de la LMA. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, p. ej., los inhibidores de la farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la LMA, como daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatino y PKC412.

25 La expresión "compuestos antileucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxi-ribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo purina de la hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

30 Los compuestos que atacan, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) como el butirato de sodio y el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (antes FR901228), Tricostatina A y compuestos dados a conocer en US 6,552,065, en particular, *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-hidroxi-3-[4-[[[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente la sal de lactato.

40 Antagonistas de los receptores de la somatostatina, según se usa en este documento, se refiere a los compuestos que atacan, tratan o inhiben a los receptores de la somatostatina, como la octreotida y SOM230 (pasireotida).

45 Métodos para dañar las células tumorales se refiere a métodos como la radiación ionizante. La expresión "radiación ionizante" en relación con lo anterior y lo siguiente significa radiación ionizante que se produce como rayos electromagnéticos (como rayos X y rayos gamma) o partículas electromagnéticas (como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se utiliza en la terapia de radiación, pero no exclusivamente, y es conocida en el área. Véase *Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology*, Devita et al., Eds., 4ª edición, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

50 La expresión "aglutinantes de EDG" según se usa en este documento, se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de los linfocitos, como FTY720.

55 La expresión "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, pero no exclusivamente, fludarabina y/o arabinósido de citocina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra la leucemia linfocítica aguda, LLA) y/o pentostatina. Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxiurea o derivados de 2-hidroxi-1*H*-isoindol-1,3-diona, como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

60 La expresión "inhibidores de la *S*-adenosilmetionina descarboxilasa" según se usa en este documento incluye, pero no exclusivamente, los compuestos dados a conocer en US 5,461,076.

65 También están incluidos en particular los compuestos, las proteínas o los anticuerpos monoclonales de VEGF dados a conocer en WO 98/35958, p. ej. 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el succinato, o en WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; los descritos por Prewett et al, *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., *Cancer Res*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); en WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATIN, descrito por O'Reilly

et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, descrito por O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptores de VEGF, p. ej. rhuMAb y RHUFab, aptámeros de VEGF p. ej. Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 anti-VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

5 Terapia fotodinámica según se usa en este documento, se refiere a la terapia que usa ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir distintos tipos de cáncer. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos como por ejemplo VISUDYNE y porfímero sódico.

10 Esteroides angiostáticos según se usa en este documento se refiere a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, como por ejemplo, anecortavo, triamcinolona, hidrocloridato de corticosterona, 11- α -epihidrocloridato de corticosterona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

15 Implantados que contienen corticosteroides se refiere a compuestos como por ejemplo fluocinolona, dexametasona.

"Otros compuestos quimioterápicos" incluye, pero no exclusivamente, alcaloides vegetales, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNip; o compuestos misceláneos o compuestos con un mecanismo de acción diferente o desconocido.

20 La estructura de los compuestos activos identificados con números de código, nombre genérico o marca registrada se puede consultar en la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o en bases de datos, p. ej. Patents International (p. ej. IMS World Publications).

25 Algunas combinaciones podrían ser particularmente útiles para el tratamiento de ciertos tipos de enfermedades proliferativas. La lista no exhaustiva siguiente indica algunas combinaciones preferidas y las respectivas enfermedades: un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de EGFR (p. ej. Iressa™), en particular para el tratamiento del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM); un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de PI-3K, como BEZ235 (Nº CAS 915019-65-7) de Novartis, en particular para el tratamiento del carcinoma nasofaríngeo (CNF) y algunos otros tipos de cáncer; un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de mTOR; un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de una proteína tirosina cinasa y/o Raf como Sorafenib, en particular para el tratamiento del cáncer de riñón primario (carcinoma de células renales avanzado) y cáncer de hígado primario avanzado (carcinoma hepatocelular); un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de VEGFR como PTK787 o un anticuerpo contra el ligando VEGF como Avastin®; un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de PDGFR, p. ej. imatinib (ST1571 o Glivec®); un compuesto de la presente invención en combinación con inhibidores de mTOR, como rapamicina y everolimus (RAD001).

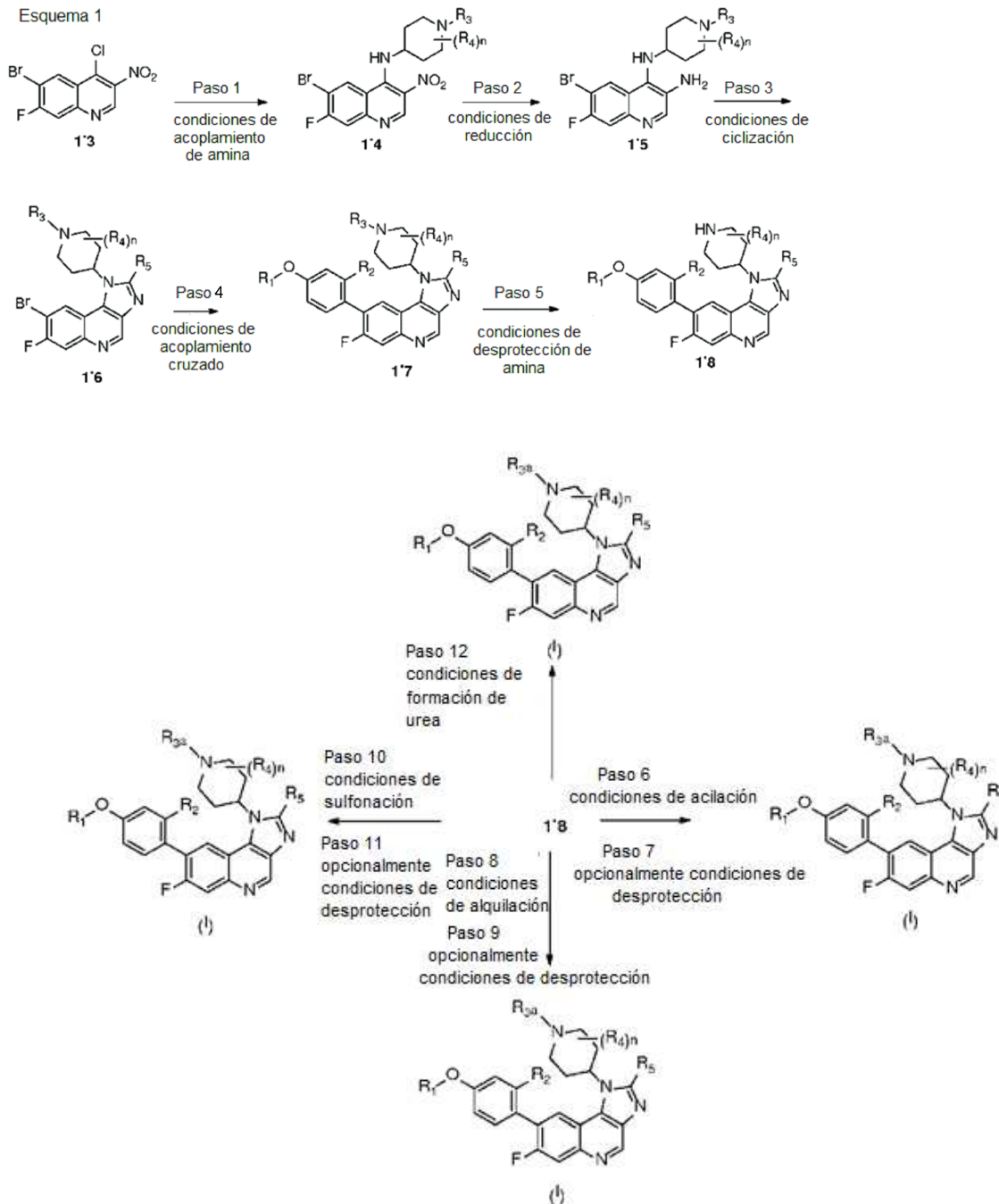
40 En una realización, el otro agente terapéutico se elige entre un inhibidor de EGFR como Iressa™; un inhibidor de Raf como Sorafenib; un inhibidor de PI-3K como BEZ235 (Nº CAS 915019-65-7); un inhibidor de VEGFR como PTK787; un anticuerpo anti-VEGF como Avastin®; un inhibidor de PDGFR como ST1571 (Glivec®); inhibidores de mTOR como rapamicina y everolimus; un inhibidor de la aromatasas como letrozol (Femara®) o anastrozol; un compuesto activo que actúa sobre los microtúbulos como paclitaxel o una epotilona; antineoplásicos antimetabolitos como gemcitabina o capecitabina; compuestos de platino como carboplatino o cis-platino; bisfosfonatos como AREDIA® o ZOMETA®; y anticuerpos anti-HER2 como trastuzumab.

45 Ninguna de las citas de referencias hechas en la presente divulgación se debe entender como una admisión de que las referencias citadas constituyen el estado anterior de la técnica lo que afectaría negativamente la patentabilidad de la presente invención.

50 Procesos para fabricar los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción 1, en donde n, R1, R2, R5, R4 y R3a son según se definen en este documento para un compuesto de fórmula (I) y R3 es R3a y contiene opcionalmente un grupo protector de hidroxilo o amino.

55 En la presente solicitud la expresión "grupo protector de nitrógeno" comprende generalmente cualquier grupo que sea capaz de proteger de manera reversible una funcionalidad nitrógeno, preferentemente una funcionalidad amina y/o amida. La expresión "grupo protector de hidroxilo" comprende generalmente cualquier grupo que sea capaz de proteger de manera reversible una funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de nitrógeno y los grupos protectores de hidroxilo adecuados se describen por ejemplo en los capítulos pertinentes de los trabajos estándar de referencia como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, Wiley, Nueva York 2007; en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, y en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de la Química Orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.



5

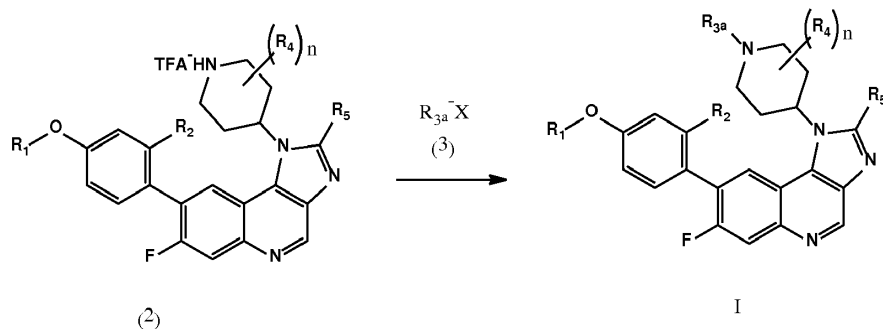
La presente invención también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo hidroxí, amino, imino, tio o carboxí, en el lugar que se quiere que se encuentren en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar de conformidad con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

10

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar procediendo como a continuación

15

Esquema de reacción 2:

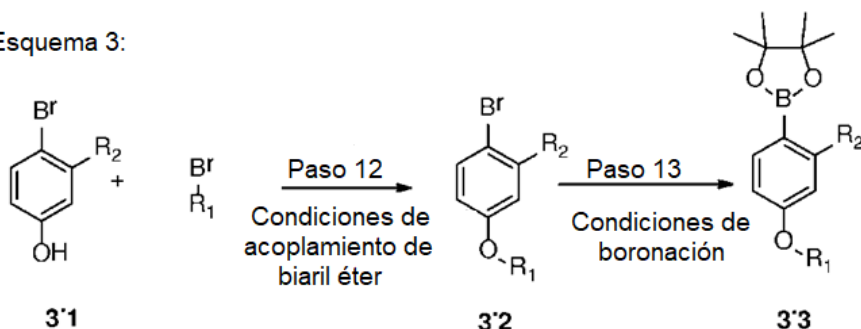


En los cuales R_1 , R_2 , R_{3a} , R_4 y R_5 son los definidos para la fórmula I en el Compendio de la invención y X representa un grupo, como un grupo saliente, elegido entre bromo, cloro o similares.

5 Un compuesto de fórmula I se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3) en presencia de una base adecuada (como TEA, DIPEA, K_2CO_3 , o similares), un reactivo de acoplamiento adecuado (como EDCI, HOBt, HATU o similares), un reactante adecuado (como haluros de alquilo, cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo, **cloruros de carbamoilo**, **cloruros de sulfamoilo**, isocianato o similares, en particular tales como haluros de alquilo, cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo) y un solvente adecuado (como diclorometano, THF, ACN, DMF o similares). La reacción tiene lugar a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C y puede tomar entre alrededor de 1 y alrededor de 24 horas completarla.

15 Se prepara 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitro quinolina (1.3 en Esquema 1) según la síntesis descrita en WO 200505423, Ejemplo 54b. El ácido diariléter borónico utilizado en el acoplamiento cruzado paso-4 del esquema 1 se puede preparar según el esquema general 3 siguiente, partiendo de fenol disponible comercialmente 3.1 o del haluro de biariléter 3.2.

Esquema 3:



20 Los ejemplos detallados de la síntesis de los compuestos de fórmula I se pueden encontrar en los Ejemplos, *infra*. Los pasos 1 a 12 en el esquema 1 y los pasos 12 y 13 en el esquema 3 se refieren a condiciones de reacción específicas que se describen por ejemplo en la Sección experimental de este documento y en trabajos estándar de referencia, como en los capítulos pertinentes en Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", segunda edición, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000 y en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, Wiley, Nueva York 2007.

Procesos adicionales para fabricar los compuestos de la invención

30 Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, haciendo reaccionar la forma base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar haciendo reaccionar la forma ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos de fórmula I también se pueden modificar agregándoles funcionalidades apropiadas para aumentar las propiedades biológicas selectivas. Las modificaciones de este tipo son conocidas en el área e incluyen las que aumentan la penetración en un sistema biológico dado (p. ej. sangre, sistema linfático, sistema nervioso central, testículos), aumentan la biodisponibilidad, aumentan la solubilidad para permitir la administración parenteral (p. ej. inyección, infusión), alteran el metabolismo y/o alteran la velocidad de secreción. Los ejemplos de este tipo de modificaciones incluyen, pero no exclusivamente, la esterificación, p. ej. con polietilenglicoles, la derivatización con sustituyentes pivaloiloxi o ácidos grasos, la conversión a carbamatos, la hidroxilación de anillos aromáticos y la sustitución de heteroátomos en anillos aromáticos. Dondequiera que se mencionen los compuestos de fórmula I, y/o sus N-óxidos, tautómeros y/o sales (preferentemente farmacéuticamente aceptables), esto comprende dichas

fórmulas modificadas, si bien se quieren dar a entender preferentemente las moléculas de fórmula I, sus N-óxidos, sus tautómeros y/o sus sales.

5 Alternativamente, las formas salinas de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o de los productos intermedios. En vista de la estrecha relación entre los nuevos compuestos de fórmula I en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluidas las sales que pueden ser utilizadas como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos o a un compuesto de fórmula I precedentemente o de aquí en adelante se debe entender que hace referencia al compuesto en forma libre y/o también a una o más de sus sales, según sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, p. ej. hidratos.

15 Las sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son por ejemplo ácidos de halógeno como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido 2- o 3-metilbencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos orgánicos protónicos, como ácido ascórbico.

25 Con fines de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales que no sean farmacéuticamente aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, sólo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando corresponda en forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estos son los preferidos.

30 Las formas ácido libre o base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la sal de adición de base o de la sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en forma de sal de adición de ácido se puede convertir en la base libre correspondiente tratándolo con una base adecuada (p. ej., solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de la invención en forma de sal de adición de base se puede convertir en el ácido libre correspondiente tratándolo con un ácido adecuado (p. ej., ácido clorhídrico, etc.).

40 Los compuestos de la invención en su forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención tratándolos con un reductor (p. ej., azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (p. ej. acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a una temperatura entre 0 y 80 °C.

45 Los derivados profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos (p. ej., por más detalles véase Saulnier et al.(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto sin derivatizar de la invención con un agente carbamilo adecuado (p. ej., 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

50 Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden fabricar por medios conocidos por los expertos. Se puede encontrar una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y a su eliminación en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente, o formar durante el proceso de la invención, como solvatos (p. ej. hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente por recristalización de una mezcla solvente acuosa/orgánica, utilizando solventes orgánicos como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

60 Los compuestos de la invención se pueden preparar como cada uno de sus estereoisómeros haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Si bien la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diastereoisoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (p. ej., sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereoisómeros se pueden separar por cromatografía o preferentemente por técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. Después el enantiómero ópticamente puro se recupera junto con el agente de resolución por cualquier

medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables para la resolución de estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley and Sons Sons, Inc. 1981.

- 5 En resumen, los compuestos de fórmula I se pueden fabricar mediante un proceso que involucra:
- (a) los del esquema de reacción I; y
 - (b) convertir opcionalmente un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
 - (c) convertir opcionalmente una forma salina de un compuesto de la invención en una forma no salina;
 - (d) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido
 - 10 farmacéuticamente aceptable;
 - (e) convertir opcionalmente una forma N-óxido de un compuesto de la invención en su forma no oxidada;
 - (f) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto de la invención de una mezcla de isómeros;
 - (g) convertir opcionalmente un compuesto no derivatizado de la invención en un derivado profármaco farmacéuticamente aceptable; y
 - 15 (h) convertir opcionalmente un derivado profármaco de un compuesto de la invención en su forma no derivatizada;

En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar análogamente a métodos conocidos en el área o dados a conocer en los Ejemplos siguientes.

Un experto en el área apreciará que las transformaciones anteriores sólo son representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden utilizar análogamente otros métodos bien conocidos.

25 Ejemplos

Los ejemplos y productos intermedios siguientes sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma. Algunas abreviaturas utilizadas en los ejemplos son las siguientes: ácido acético (AcOH); trietilamina (TEA); tetrahidrofurano (THF); acuoso (ac.); atmósfera (atm.); 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo (BINAP); 4-dimetilaminopiridina (DMAP); *tert*-butoxicarbonilo (Boc); 1,1-carbonildiimidazol (CDI); dicarbonato de di-*tert*-butilo (BOC₂O); hexafluorofosfato debenzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP); diclorometano (DCM); éter dietílico (Et₂O); ácido p-toluenosulfónico (PTSA); acetato de etilo (EtOAc); etanol (EtOH); litio bis(trimetilsilil)amida (LHMDS); azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD); *N,N*-diisopropil-etilamina (DIEA o DIPEA); *N,N*-dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); difenilfosforil azida (DPPA); hora(s) (h); hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU); cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC); hidruro de litio y aluminio (LAH); cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LCMS); diisopropilamida de litio (LDA); metanol (MeOH); mililitro(s) (mL); minuto(s) (min); microondas (MW); *n*-butillitio (*n*-BuLi); 1,1-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaldio (II) (PdCl₂(dppf)); tris(dibencilidenacetona)dipaldio (0) (Pd₂(dba)₃); diclorobis(trifenilfosfina)paldio (II) (PdCl₂(PPh₃)₂); temperatura ambiente (RT); ácido trifluoroacético (TFA); tetrahidrofurano (THF); cromatografía en capa delgada (TLC); tiempo de retención (t_R); y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantophos).

Los datos de LCMS para los compuestos siguientes se generaron en una columna Synergi 2,5 μ MAX-RP 100 Å Mercury con la fase móvil: A = 0,1% de ácido fórmico, B = ACN, aplicando un gradiente: 0/30, 0,5/30, 1,5/95, 2,4/95, 3,0/30 a una velocidad de flujo de 2,0 ml/min y una temperatura de 30,0 °C.

Se emplearon cinco métodos diferentes de HPLC y el método utilizado se indica para cada compuesto en la tabla 1 siguiente. A menos que se indique lo contrario, el método utilizado para los ejemplos detallados es el método-1. Las condiciones fueron las siguientes:

50 **Método-1 información:** Columna: Zorbax XDB C18 5 μ 4,6 x 150 mm
Fase móvil: A = 0,01% de TFA en agua, B = MeOH: ACN (1:1)
Tiempo de gradiente/% de B: 0/30, 1/70, 6/100, 8/100, 10/30, 12/30
Flujo: 1,0 ml/min.
Temperatura: 40,0 °C

55 **Método-2 información:** Columna: AG/C18/15-010
Fase móvil: A = agua, B = ACN (1:1)
Gradiente: 70/30
Flujo: 1,0 ml/min.
Temperatura: 40,0 °C

60 **Método-3 información:** Columna: Kientex 5 μ C18 100 Å 150 x 4,60 mm
Fase móvil: A = 0,01% de TFA en agua, B = MeOH: ACN (1:1)
Tiempo de gradiente/% de B: 0/5, 1/5, 6/100, 8/100, 10/5, 12/5
Flujo: 1,0 ml/min.
Temperatura: 40,0 °C

65 **Método-4 información:** Columna: Zorbax Eclipse Plus C18 RR HD 2,1-100 mm 1,8 μ
Fase móvil: A = 0,01% de TFA en agua, B = MeOH: ACN (1:1)
Tiempo de gradiente/% de B: 0/10, 5/30, 1,5/100, 3/100, 4/10, 5/30

Flujo: 0,5 ml/min.

Temperatura: 40,0 °C

Método-5 información: Columna: Kientex 2,6 µ C18

Fase móvil: A = 0,01% de TFA en agua, B = MeOH: ACN (1:1)

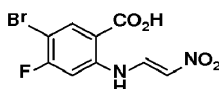
Tiempo de gradiente/% de B: 0/10, 0,5/30, 1,5/100, 3/100, 4/10, 5/10

Flujo: 1,4 ml/min.

Temperatura: 40,0 °C

Producto intermedio 1.1

Ácido 5-bromo-4-fluoro-2-((2-nitrovinil)amino)benzoico



Paso 1.1: Síntesis de producto intermedio 1.1; ácido 5-bromo-4-fluoro-2-((2-nitrovinil)amino)benzoico:

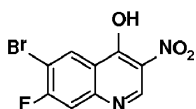
Parte-a: Se purgó gas de HCl a través de una solución de ácido 2-amino-5-bromo-4-fluorobenzoico (38 g, 0,162 mol) en 570 ml de 1,4-dioxano durante 1,5-2 h a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h y se dejó en reposo toda la noche a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar una sal de HCl (44,5 g) del ácido 2-amino-5-bromo-4-fluorobenzoico.

Parte-b: A una solución en agitación de NaOH (22 g, 0,162 mol) en agua (44 ml), enfriada hasta 0-5 °C, se le agregó gota a gota nitrometano (2 x 8,5 ml) de modo de mantener una temperatura interna de 25-30 °C. Después de que se completó la adición, se retiró el baño de enfriamiento, lo que causó un aumento espontáneo de la temperatura a 70 °C, y la aparición de una coloración roja. Luego la mezcla se enfrió hasta 25-30 °C. La solución rojo anaranjada resultante se vertió cuidadosamente sobre hielo (48 g) y HCl conc. (48 ml) para proporcionar ácido metazónico.

Parte-c: A una suspensión de sal de HCl (44 g) del ácido 2-amino-5-bromo-4-fluorobenzoico (Parte-a sólido) en HCl conc. (140 ml) y agua (800 ml) se le agregó ácido metazónico (Parte-b). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. El sólido que precipitó se dejó en reposo toda la noche antes de filtrarlo, lavarlo con exceso de agua y metanol (60 ml) y secarlo al vacío durante 3-4 h para proporcionar el ácido 5-bromo-4-fluoro-2-((2-nitrovinil)amino)benzoico 44 g, 88,5% de rendimiento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ 13,0 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 6,90 (d, 1H); LCMS: 77,7%, m/z = 304,9 (M+1).

Producto intermedio 1.2

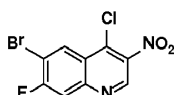
6-bromo-7-fluoro-3-nitroquinolin-4-ol



Paso 1.2: Síntesis del producto intermedio-1.2; 6-bromo-7-fluoro-3-nitroquinolin-4-ol: Se calentó ácido 5-bromo-4-fluoro-2-((2-nitrovinil)amino)benzoico (44 g, 0,144 mol) en anhídrido acético, (220 ml) a 110 °C hasta que se completó la disolución, y se enfrió hasta 40 °C. Se le agregó acetato de potasio (16,9 g) y la mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se lavó con ácido acético (25 ml), agua y metanol (30 ml), y se secó al vacío para proporcionar el 6-bromo-7-fluoro-3-nitroquinolin-4-ol 18 g, 43,4% de rendimiento. ¹H RMN (DMSO- *d*₆, 300MHz): δ 13,1 (s a, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,61 (d, 1H); LCMS: 98,2%, m/z = 286,9 (M+1).

Producto intermedio 1.3

6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina



Paso 1.3: Síntesis del producto intermedio-1.3; 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina: Se calentó 6-bromo-7-fluoro-3-nitroquinolin-4-ol (20 g, 0,069 mol) a reflujo en POCl₃ (180 ml) y TEA (11,8 ml, 0,083 mol) durante 24 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua helada. El precipitado sólido se filtró y se lavó con agua helada. El sólido se disolvió en diclorometano y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio fría. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10% EtOAc-hexano) para proporcionar 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina (19 g; 89,6% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO- *d*₆, 300MHz): δ 9,4 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,22 (d, 1H); LCMS: 96,5%, m/z = 304,9(M+1).

Producto intermedio 1.4

Paso-1 del esquema 1 precedente: Procedimiento general para la síntesis del producto intermedio 1.4:

Método-A: Se agitaron 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina (1 mmol) y la aril amina deseada, (1 mmol) en AcOH durante 2-3 h a temperatura ambiente. Una vez que se determinó por TLC que la reacción se había completado (20% de EtOAc-hexano), la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado amarillo resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en EtOAc-THF (1:1) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el producto intermedio 1.4. El material crudo se purificó por cromatografía en columna.

Método-B: Se disolvieron 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina (1 mmol) y las alquil aminas deseadas (1 mmol) en DMF y se agregó DIPEA a temperatura ambiente. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 h. La reacción se controló por TLC (20% de EtOAc-hexano). Una vez que se completó la reacción, se le agregó agua y el precipitado amarillo resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío durante 1-2 h para proporcionar el producto intermedio 1.4.

Producto intermedio 1.5

Paso-2 del esquema 1 precedente: Procedimiento general para la síntesis del producto intermedio 1.5:

Método C: El producto intermedio 1.4 obtenido por el método A o B se redujo con Ni Raney bajo presión de H₂ (globo) en una mezcla solvente MeOH:THF (2:1) durante 5-6 h. Una vez que se determinó por TLC que la reacción se había completado (60% de EtOAc-hexano), la masa de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el producto intermedio 1.5.

Método D: El producto intermedio 1.4 (1 mol) obtenido por el método A o B se trató con ditionato de sodio (5 mol) en dioxano durante 1-6 h. Una vez que se determinó por TLC que la reacción se había completado (60% de EtOAc-hexano), la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar el producto intermedio deseado 1.5.

Producto intermedio 1.6

Paso-3 del esquema 1 precedente, Procedimiento general para la síntesis del producto intermedio 1.6:

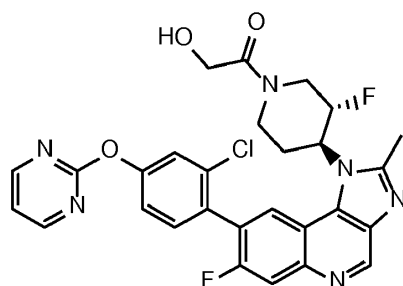
El producto intermedio 1.5 obtenido en el paso 1.5 se calentó en ortoformiato de trietilo durante 4 h a 105 °C. Una vez que se determinó por TLC que la reacción se había completado (60% de EtOAc-hexano), el solvente se evaporó completamente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH/DCM) para dar el producto intermedio 1.6.

Producto intermedio 1.7

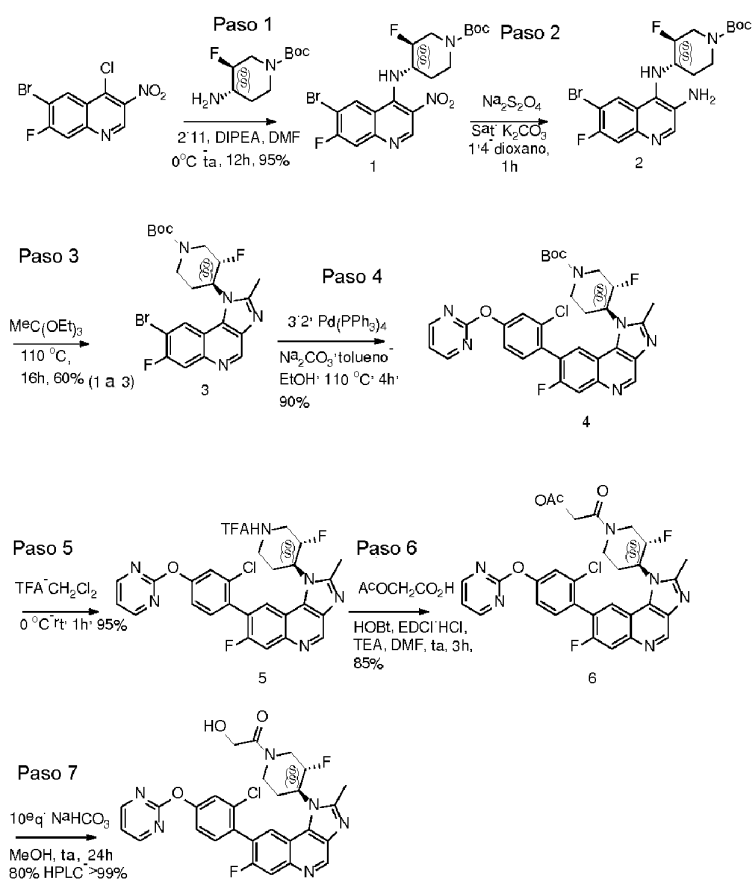
Paso-4 del esquema 1 precedente: Procedimiento general para la síntesis del producto intermedio 1.7: A una solución en agitación de producto intermedio 1.6 en una mezcla de tolueno:etanol (8:2) en un tubo sellado, se le agregó Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.). La mezcla de reacción se purgó con gas Organ durante 10 min antes de agregarle aril/heteroaril ésteres de ácidos borónicos y solución de Na₂CO₃ 2 M (2 eq.). Se continuó purgando con Organ gas durante otros 15 minutos antes de sellar el vial de reacción. La masa de reacción se calentó a 95 °C durante 4-16 h. La reacción se controló por TLC (100% de EtOAc). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH/DCM) para dar el producto intermedio 1.7.

Ejemplo 1A

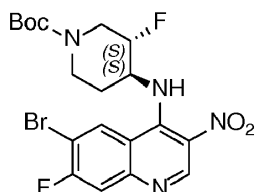
1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona



Esquema 4



5 Paso-1, Síntesis de (3S,4S)-4-((6-bromo-7-fluoro-3-nitroquinolin-4-il)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 1:

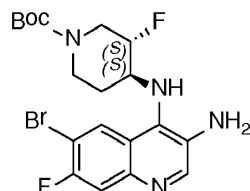


10 Se tomó 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina (17,5 g, 0,0057 mol) en DMF seco (200 mL) en atmósfera de N₂. Se le agregaron secuencialmente DIPEA (14,8 g, 0,114 mol) y (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (12,5 g, 0,057 mol) en DMF seco (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC (30% de EtOAc/hexano), una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y agua, y se secaron en sulfato de sodio. La capa orgánica se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10-50% de EtOAc-hexano) para proporcionar el (3S,4S)-4-((6-bromo-7-fluoro-3-nitroquinolin-4-il)amino)-3-difluoropiperidina-1-

15

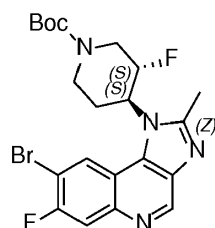
carboxilato de tert-butilo, 1 (27 g, 956% de rendimiento). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9,37 (s, 1H) 8,83-8,81 (d, 1H) 8,48-8,46 (d, 1H) 7,74-7,71 (d, 1H), 4-58-4,40 (m, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H) 2,27-2,23 (m, 1H) 1,79-1,66 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); LCMS: 98,84%, (M+2) 488,7; HPLC: 99,47%.

- 5 Paso-2, Síntesis de (3S,4S)-4-((3-amino-6-bromo-7-fluoroquinolin-4-il)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2:



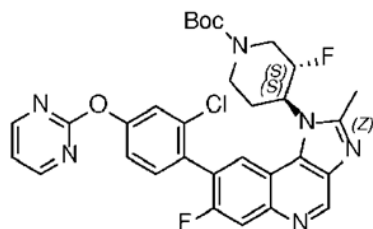
- 10 Se tomó (3S,4S)-4-((6-bromo-7-fluoro-3-nitroquinolin-4-il)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (27 g, 0,055 mol) en 1,4-dioxano (150 mL). Se le agregó solución de ditionito de sodio (29 g, 0,166 mol en 150 mL de agua) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC (50% de EtOAc/hexano), una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y agua, y se secaron en sulfato de sodio. La capa orgánica se evaporó al vacío para proporcionar el (3S,4S)-4-((3-amino-6-bromo-7-fluoroquinolin-4-il)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2 (27 g). Este material se usó directamente en el paso siguiente sin purificación. LCMS: 99,5%, m/z = 456,7 (M⁺).

- 20 Paso-3, Síntesis de (3S,4S)-4-(8-bromo-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-difluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 3:



- 25 Se calentó (3S,4S)-4-((3-amino-6-bromo-7-fluoroquinolin-4-il)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (27 g, 0,059 mol) en ortoacetato de trietilo (150 mL) en atmósfera de N₂ durante 5 h a 120 °C. La reacción se controló por TLC (5% de MeOH/DCM). Los volátiles se concentraron al vacío, el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0-3% de MeOH/DCM) para proporcionar (3S,4S)-4-(8-bromo-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (15 g, rendimiento de dos pasos). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9,28-9,23 (d, 1H), 8,43-8,34 (dd, 1H), 8,01-7,99 (d, 1H), 5,60-5,35 (m, 1H), 5,25-4,85 (m, 1H), 4,75-4,35 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,40-2,05 (m, 2H), 1,57 (s, 9H); LCMS: 100%, m/z = 480,8 (M⁺); HPLC: 97,31 %.

- 35 Paso-4, Síntesis de (3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4:

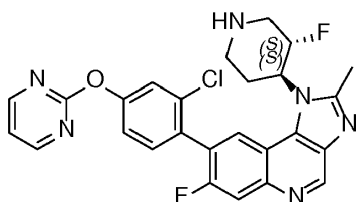


Fórmula química: C₃₁H₂₉ClF₂N₆O₃
Peso molecular: 607.06

- 40 Se disolvió 4-(8-bromo-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (9 g, 0,018 mol) en tolueno:etanol (8:2, 50 ml) en un tubo sellado de 250 ml y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de argón durante 15 minutos. Se agregó tetrakis (2,1 g, 0,0018 mol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas de argón durante 5 minutos, se le agregó 2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirimidina (8 g, 0,024 mol), seguido de Na₂CO₃ 2 M (5 ml) y finalmente la mezcla de reacción se desgasificó con gas de argón

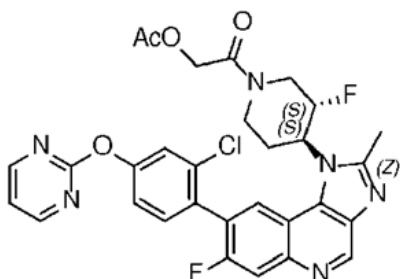
5 durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó 5 h a 90 °C. La reacción se controló por TLC (5% de MeOH/DCM), una vez que se determinó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por
 10 cromatografía en columna en gel de sílice (0-3% de MeOH/DCM) para proporcionar (3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4 (10,2 g, 95% de rendimiento). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9,28 (d, 1H), 8,68-8,60 (m, 2H), 8,34-8,31 (d, 0,8H), 8,17(d, 0,2 H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,58-7,44 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,62-5,04 (m, 1H), 4,89-4,25 (m, 3H), 3,10-2,75 (m, 5H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); LCMS: 98,99%, m/z= 607,45 (M+1); HPLC: 96,89%, TR: 4,32 min.

10 Paso-5, Síntesis de la sal de TFA de 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, 5:



15 Se agregó gota a gota TFA (20 ml) a una solución de (3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (10 g, 0,0164 mol) en DCM seco (150 mL) a 0 °C en atmósfera de N₂. Una vez que se completó la adición, se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se controló por TLC (5% de MeOH/DCM), una vez que se
 20 determinó por TLC que la reacción se había completado, los volátiles se concentraron al vacío. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar la sal de TFA de 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (11 g, cuantitativo). LCMS: 99,41%, m/z = 507,1 (M+1) (Base libre); HPLC: 96,43%, 6,002 min.

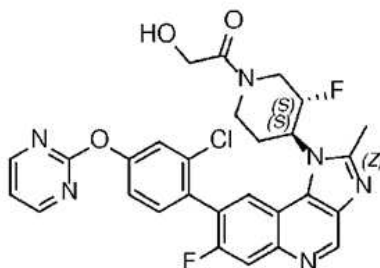
25 Paso-6, Síntesis de acetato de 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetilo, 6:



Fórmula química: C₃₀H₂₅ClF₂N₆O₄
 Peso molecular: 607.01

30 Se agregaron secuencialmente HOBt (5,4 g, 0,040 mol) y EDCI.HCl (7,64 g, 0,040 mol) a una solución de ácido 2-acetoxi acético (4,3 g, 0,036 mol) en DMF seco (100 mL) en atmósfera de N₂ a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de sal de TFA de 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-
 35 ((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (11,0 g, 0,0178 mol) en DMF seco (50 ml) y TEA (5,4 g, 0,053 mol) se agregó a la mezcla de reacción. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se controló por TLC (5% de MeOH/DCM). Una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada helada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y agua, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0-3% de MeOH/DCM) para proporcionar acetato de 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-
 40 imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetilo, 6 (8 g, 85% de rendimiento). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9,31 (d, 1H), 8,68-8,60 (m, 2H), 8,34 (d, 0,5H), 8,12-8,01 (m, 1,5H), 7,59 (d, 0,5H), 7,54-7,45 (m, 1,5H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 5,69-5,16 (m, 2H), 4,99-4,61 (m, 3H), 4,37-4,25 (m, 0,5H), 4,01-3,88 (m, 0,5H), 3,50 (d, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,22 (s, 1,5H), 2,07 (s, 1,5H); LCMS: 98,99%, m/z= 607,45 (M+1); HPLC: 96,89%, TR: 4,32 min.

45 Paso-7, Síntesis de 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona:



Fórmula química: $C_{28}H_{23}ClF_2N_6O_3$
 Peso molecular: 564,98

5 Se agregó $NaHCO_3$ (11 g, 0,1309 mol) a una solución en agitación de acetato de 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetilo (8 g, 0,013 mol) en MeOH (300 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se controló por TLC (5% de MeOH/DCM), una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH (100 mL). El filtrado se concentró para eliminar el metanol, y el residuo se disolvió en DCM (200 mL) y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0-4% de MeOH/DCM) para proporcionar 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxi-etano, (6,0 g, 81% de rendimiento). El sólido obtenido se recristalizó en EtOH (alternativamente en MeOH) 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 9,33 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, 2H), 8,08-8,05 (d, 1H), 8,00-7,85 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 2H), 7,30-7,28 (dd, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 5,65-5,25 (m, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 3,92-3,74 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,45-2,15 (m, 2H); LCMS: 100%, m/z = 565,1 (M+1); HPLC (Método-3): 99,80%, HPLC quiral: 99,48%, t_r = 20,38 min., columna: AG/CHIRALPAK AD-H/03.

Forma libre

20 Se produjo una forma libre de 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxi-etano en forma cristalina (forma A de la forma libre) a partir de la cristalización en frío de una solución sobresaturada del compuesto en etanol, a concentraciones de aproximadamente 110 mg/ml. Se calentaron 17,6 g del compuesto 1A en 500 ml de etanol en atmósfera de nitrógeno a temperatura de reflujo. Se agregaron gota a gota aproximadamente 1.100 mL de etanol a la temperatura de reflujo, hasta que se disolvió todo el sólido y se obtuvo una solución clara. La solución clara se enfrió hasta temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación lenta durante 48 h. El sólido precipitado se filtró y se lavó con etanol. Peso: 16,1 g, HPLC: 99,20%, el análisis por 1H NMR mostró que había etanol residual atrapado. El sólido cristalino obtenido del ejemplo 1A (16 g) se calentó a reflujo con 200 mL de tolueno calidad HPLC (compuesto insoluble en tolueno) durante 2 h. Después la mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con tolueno y se secó al vacío. Peso: 15,1 g, HPLC: 99,80%, LCMS: 99,39%, el resultado de 1H NMR fue limpio y no mostró picos de EtOH residual. El patrón de XRPD de una muestra preparada según dicho método se muestra en la figura 1. Las mediciones se realizaron a una temperatura de aproximadamente 22 °C y a una longitud de onda de rayos X, λ , de 1,54006 Å. (CuK α 1,54006 Å.). Se usó el método de rayos X siguiente:

Instrumento	Bruker D8 advantage
Geometría	Reflexión
Detector	Vantec
Parámetro del generador	30 kV; 40 mA
Intervalo de barrido	2 - 40 ° 2-Theta
Velocidad de barrido	107,1 s
Tamaño del paso	0,0170
Rendijas (de izquierda a derecha)	U12

35

Resumen del patrón de XRPD:

Grados 2-theta (\pm 0,1)	Intensidad relativa
7,324	Media
9,758	Baja

11,285	Baja
12,165	Baja
18,073	Media
18,845	Alta
19,569	Media
21,219	Media
22,564	Media

5 En una realización, la forma A de la forma libre de 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferentemente cinco, muy preferentemente todos los picos siguientes en un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 7,3, 18,1, 18,8, 19,6, 21,2 y 22,6, ± 0,1, respectivamente.

10 En una realización, la forma A de la forma libre de 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona en forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD que es prácticamente el mismo que el patrón de XRPD que se muestra en la figura 1. El punto de fusión de la forma A de la forma libre se determinó calentando a 10 °C/minuto y fue de aproximadamente 238 °C.

Las siguientes son otras realizaciones de la invención:

15 Realización 1a: Una forma libre de 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona en forma sólida.

Realización 2a: La forma libre de acuerdo con la realización 1a, en donde la forma libre está en forma cristalina.

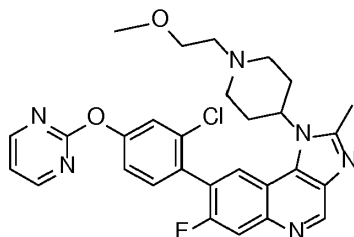
20 Realización 3a: La forma libre de acuerdo con la realización 2a, en donde la forma libre se caracteriza por un patrón de XRPD que es prácticamente el mismo patrón de XRPD que se muestra en la figura 1.

Realización 4a: La forma libre de acuerdo con las realizaciones 2a o 3a donde la forma libre está en forma prácticamente pura.

25 Realización 5a: La forma libre de acuerdo con las realizaciones 2a o 3a donde la forma libre tiene una pureza superior al 90% en peso.

Ejemplo 2

30 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

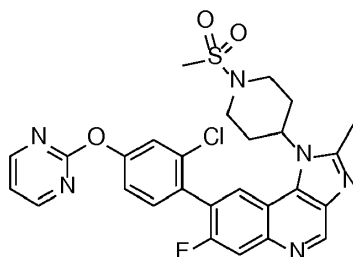


35 A una solución en agitación de sal de TFA de 7-fluoro-8-(2-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-2-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolona. (0,2 g, 0,408 mmol) en DMF seco (2 ml) a 0 °C, se le agregó DIPEA (0,2 mL, 1,2 mmol) seguida de 1-bromo-2-metoxietano (0,08 g, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se controló por TLC (10% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron por purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando 2% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, (0,1 g, 46%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 9,21 (s, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,42-8,35 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,32-2,22 (m, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H); LCMS: 90,41%, m/z= 547,10 (M+1); HPLC: 96,15%, TR: 3,01 min.

45

Ejemplo 5

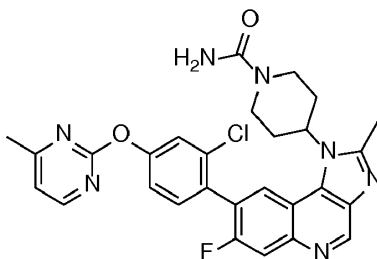
8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina



5 A una solución en agitación de sal de TFA de 7-fluoro-8-(2-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-2-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolona. (0,05 g, 0,102 mmol) en DCM seco (2 ml) a 0 °C, se le agregó DIPEA (0,2 mL) seguida de cloruro de metanosulfonylo (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se controló por TLC (5% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron por purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando 2% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (0,025 g, 46%). 1H RMN (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,55-8,47 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 5,45-5,33 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,35-2,17 (m, 4H); LCMS: 98,33%, m/z = 567,4 (M+1); HPLC: 94,22%, TR: 6,80 min.

Ejemplo 31

20 Síntesis de 4-(8-(2-cloro-4-(4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida



25 A una solución en agitación de sal de TFA de 8-(2-cloro-4-(4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolona (0,25 g, 0,491 mmol) en DCM seco (5 ml) a 0 °C, se le agregó TEA (0,276 mL, 1,964 mmol) seguida de isocianato de trimetilsililo (0,085 mL, 0,744 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se controló por TLC (10% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron por purificación mediante cromatografía en gel de sílice empleando 8% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 4-(8-(2-cloro-4-(4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida (0,08 g, 16%). 1H RMN (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 9,19 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,72-7,54 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,10-5,50 (m, 3H), 5,10-4,80 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 3H); LCMS: 99,6%, m/z = 546,5 (M+1); HPLC: 96,6%, TR: 6,26 min.

35 Repitiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores y usando los materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I, según se identifican por su nombre químico en la tabla 1.1. Los ejemplos 55 y 56 se pueden preparar de manera análoga a partir de los bloques de construcción comerciales 1,1-dióxido de 4-aminotetrahydro-2H-tiopyrano (CAS 210240-20-3) y 3-fluorotetrahydro-2H-piran-4-amina (CAS 1416371-97-5).

Tabla 1.1

Ej.	Pasos	Nombre químico
1A	5,6	1-(1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
1B	5,6	1-(1-((3R,4R)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona

ES 2 714 718 T3

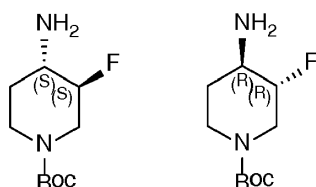
2	Paso 5,8	1- 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
3	Paso 5,8	1- 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanol
4	Paso 5,8	1- 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
5	Paso 5,10	1- 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
6	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
7	Paso 5,8	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ol
8	Paso 5,10	1- 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
9	Paso 5,10	1- 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
10	Paso 5,10	1- 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-N,N-dimetilpiperidina-1-sulfonamida
11	Paso 5,6	1- 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida
12	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanova
13	Paso 5,8	1- 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetamida
14	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxi-etanova
15	Paso 5,8	1- 2-(4-(8-(2-cloro-4-(4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)etanol
16	Paso 5,8	1- 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ol
17	Paso 5,8	1- 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)etanol
18	Paso 5,8	1- 2-(4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)etanol
19	Paso 5,8	1- 2-(4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)etanol
20	Paso 5,6	1- 1-(4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
21	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
22	Paso 5,8	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propan-1-ona
23	Paso 5,8	1- 2-((4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)metil)propano-1,3-diol
24	Paso 5,6	1- 1-(4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-etanova
25	Paso 5,8	1- 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-(oxetan-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
26	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxi-etanova
27	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
28	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxi-etanova

- 29 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
- 30 Paso 5,6 1- 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida
- 31 Paso 5,6 1- 4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida
- 32 Paso 5,10 1- 8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
- 33 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 34 Paso 5,6 1- (S)-1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
- 35 Paso 5,6 1- (S)-1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
- 36 Paso 5,8 1- 2-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanol
- 37 Paso 5,6 1- 4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
- 38 Paso 5,6 1- 4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
- 39 Paso 5,6 1- 2-amino-1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 40 Paso 5,6 1- 2-amino-1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 41 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 42 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona
- 43A Paso 5,6 1- (R o S)-1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona (Pico 1)
- 43B Paso 5,6 1- (R o S)-1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona (Pico 2)
- 44 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((6-(hidroximetil)piridin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 45 Paso 5,6 1- 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida
- 46 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 47 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 48 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 49 Paso 5,6 1- Acetato 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetilo
- 50 Paso 5,10 1- 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-((3S,4S)-3-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
- 51 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 52 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxietanona
- 53 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 54 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-ciclopropilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona

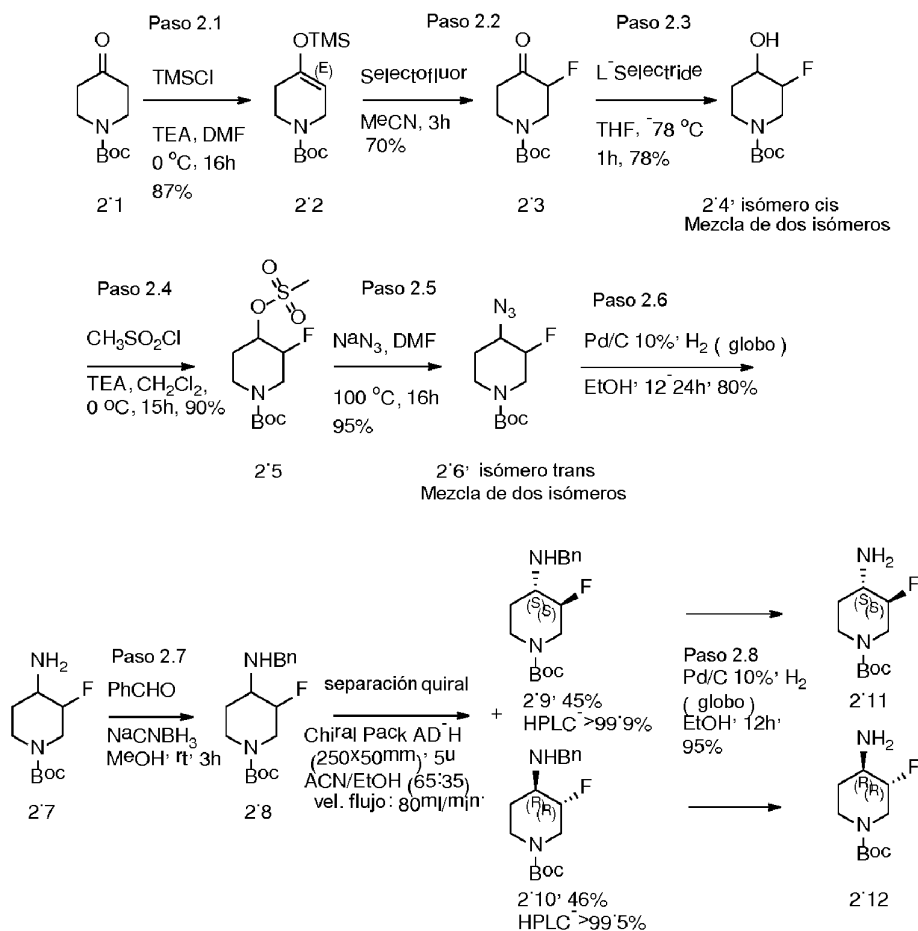
ES 2 714 718 T3

55	NA	1,1-Dióxido de 4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)tetrahidro-2H-tiopirano
56	NA	8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-(3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
57	Paso 5,8	1- 2-((3R,4R)-4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetónitrilo
58	Paso 5,8	1- 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetónitrilo
59	Paso 5,8	1- 4-(3-cloro-4-(1-(1-(cianometil)piperidin-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-6-metilpirimidina-2-carbonitrilo
60	Paso 5,8	1- 2-(4-(8-(2-cloro-4-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetónitrilo
61	Paso 5,8	1- 2-((3R,4R)-3-fluoro-4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetónitrilo
62	Paso 5,8	1- 2-((3S,4S)-3-fluoro-4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetónitrilo
63	Paso 5,6	1- 3-(3-cloro-4-(7-fluoro-1-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
64	Paso 5,6	1- 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
65	Paso 5,6	1- 4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
66	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
67	Paso 5,6	1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona
68	Paso 5,6	1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
69	Paso 5,6	1- 6-(3-cloro-4-(7-fluoro-1-(1-(2-hidroxiacetil)-4-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
70	Paso 5,6	1- 4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida
71	Paso 5,6	1- 1-(4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
72	Paso 5,6	1- 6-(3-cloro-4-(7-fluoro-1-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona
73	Paso 5,6	1- 4-(8-(2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida
74	Paso 5,6	1- 4-(8-(2-cloro-4-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida
75	Paso 5,6	1- 4-(8-(2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
76	Paso 5,6	1- 4-(7-fluoro-2-metil-8-(2-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida
77	Paso 5,6	1- 1-(4-(7-fluoro-2-metil-8-(2-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
78	Paso 5,6	1- 1-(4-(7-fluoro-2-metil-8-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
79	Paso 5,6	1- 4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
80	Paso 5,6	1- 4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
81	Paso 5,6	1- (S)-3-(3-cloro-4-(7-fluoro-1-(1-(2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

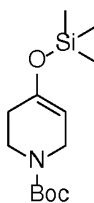
- 82 Paso 5,6 1- 4-(8-(2-cloro-4-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida
- 83 Paso 5,6 1- 1-(4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 84 Paso 5,8 1- 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetonitrilo
- 85 Paso 5,8 1- 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetonitrilo
- 86 Paso 5,6 1- ((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)(oxetan-2-il)metanona
- 87 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 88 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-3-fluoro-4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 89 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-(hidroximetil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 90 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-3-fluoro-4-(7-fluoro-2-metil-8-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 91 Paso 5,6 1- Sulfato de hidrógeno de 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil
- 92 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-3-fluoro-4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona
- 93 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanona
- 94 Paso 5,6 1- (3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxamida
- 95 Paso 5,6 1- (S)-1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
- 96 Paso 5,6 1- 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-fluoroetanona
- 97 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-fluoroetanona
- 98 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona
- 99 Paso 5,6 1- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona

Producto intermedio 1.8

Esquema 5:



Paso-2.1: Síntesis de 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo, 2.2:



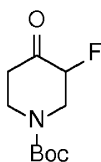
5

Se tomó 4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **1.1** (250 g, 1,256 mol) en DMF seco (150 mL) en atmósfera de N₂ y se le agregó TEA (230 g, 2,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se le agregó gota a gota cloruro de trimetilsililo (178 g, 1,64 mol) en el transcurso de 30 minutos. Una vez que completó la adición la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se controló por TLC (20% de EtOAc/hexano), se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (5-10% de EtOAc-hexano) para proporcionar 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo, **2.2** (300 g, 87,79%). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4,78 (s, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,19 (s, 9H).

10

15

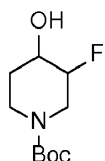
Paso-2.2: Síntesis de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2.3:



20

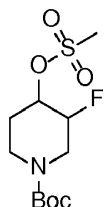
Se disolvió 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiperidina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo, **2.2** (300 g, 1,102 mol) en acetonitrilo seco (300 mL) se enfrió hasta 0 °C, y se le agregó en porciones Selectfluor (430 g, 1,21 mol) en un período de 45 min en atmósfera de N₂. Una vez que se completó la adición, se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se controló por TLC (50% de EtOAc/hexano). Una vez que se determinó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de sodio helada (300 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y agua, se secaron en Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (10-40% de EtOAc-hexano) para proporcionar 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo **2.3** (170 g; 70,7%). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4,88 (dd, 0,5H), 4,77 (dd, 0,5H), 4,47 (s a, 1H), 4,17 (ddd, 1H), 3,25 (s a, 1H), 3,23 (ddd, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Paso-2.3: Síntesis de 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.4**:



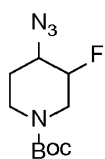
Se trató una solución de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.3** (80 g, 0,368 mol) en THF (800 mL) con L-Selectride (405 mL, 0,405 mol, gota a gota) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min a la misma temperatura, se le agregaron MeOH (45,1 mL, 1,105 mol) y NaOH 1 M (1.104 mL, 1,105 mol) y se permitió que la reacción se calentara hasta 0 °C. La reacción se detuvo por adición gota a gota de H₂O₂ (125,1 mL, 1,843 mol). Los volátiles se eliminaron al vacío y se diluyó con agua (500 mL) y cloruro de metileno (500 mL). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proveer el producto deseado 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.4** (63 g, 78%). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4,70-4,65 (m, 0,5H), 4,58-4,52 (m, 0,5H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,82-3,58 (m, 1H), 3,55-3,27 (m, 1H), 3,18 (s a, 1H), 2,06 (s a, 1H), 1,89-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Paso-2.4: Síntesis de 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.5**:



Una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.4** (63 g, 0,287 mol) en cloruro de metileno anhidro (630 mL) se trató con trietilamina (60 mL, 0,431 mol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (26,7 mL, 0,345 mol) a 0 °C en atmósfera de N₂. Se permitió que la solución se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla se particionó entre NaHCO₃ saturado (400 mL) y cloruro de metileno (400 mL). La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 20-30% de EtOAc/hexano para proveer el 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.5** (78 g, 91%). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4,98-4,86 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 0,5H), 4,67-4,63 (m, 0,5H), 3,92-3,45 (m, 3H), 3,44-3,25 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

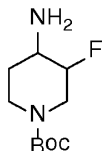
Paso-2.5: Síntesis de 4-azido-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.6**:



Se agregó azida de sodio (68,2 g, 1,050 mol) a una solución de 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.5** (78 g, 0,262 mol) en DMF (620 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C toda la noche. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (500 mL) y cloruro de metileno (500 mL). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para

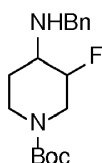
proveer el producto deseado 4-azido-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.6** (62 g, 96% de rendimiento), que se usó en la reacción siguiente sin ninguna purificación.

Paso-2.6: Síntesis de 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.7**:



10 Se agregó 10% de Pd/C (12 g) a una solución de 4-azido-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.6** (62 g, 0,254 mol) en EtOH (600 mL). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (presión con globo) durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.7** (42 g, 75% de rendimiento). LCMS: m/z 218,8 (M+1).

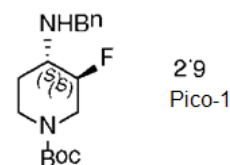
Paso-2.7: Síntesis de 4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.8**:



20 Se agregó benzaldehído (34,0 g, 0,321 mol) a una solución de 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.7** (70 g, 0,32 mol) y ácido acético (10 mL) en etanol (500 mL) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se le agregó cianoborohidruro de sodio (26,23 g, 0,417 mol) y se agitó durante 3 h. La reacción se detuvo con solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano (200 mL) y el pH se ajustó a 3-4 agregando ácido cítrico acuoso (124 g, 0,645 mol en 1.000 mL de agua). Se separaron las capas y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 250 mL). Después se ajustó el pH de la capa acuosa separada a 9-10 usando Na₂CO₃ saturado y se extrajo con éter dietílico (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó como un aceite de color amarillo claro. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 10-15% de EtOAc/hexano para proveer el producto deseado 4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.8** (51 g, 51,52% de rendimiento). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,29 (m, 5H), 4,44-4,35 (m, 0,5H), 4,32-4-10 (m, 1,5H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,80 (d, 1H), 2,97-2,77 (m, 4H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); LCMS: 92,34%, m/z= 309,2 (M+1); HPLC: 95,46%; HPLC quiral: 47,2% a 9,56 min. y 48,3% a 12,34 min. Columna: AG/Chiral Pak AD-H/03, n-hexano/EtOH (80:20).

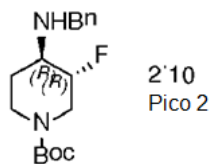
35 Se separaron dos enantiómeros mediante HPLC preparativa quiral del compuesto-2.8. Cantidad: 42,5 g (carga: 50 mg/ml). Condiciones: columna: CHIRALPAK AD-H (250 x 50) mm.5 micrómetros; fase móvil: ACN/EtOH (65:35); parámetros: velocidad de flujo 80 ml/min, temperatura de la columna 25 °C.

Pico-1: (3S,4S)-4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.9**:



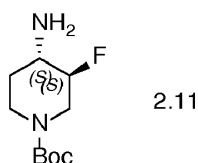
45 19,3 g, 45% de rendimiento. ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,37-4,28 (m, 2H), 3,91-3,79 (dd, 3H), 2,86-2,82 (m, 3H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,34 (m, 1H); LCMS: 99,43% m/z= 309 (M+1); HPLC: 99,9%, TR= 10,0 min., (columna: CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6) mm. 5 micrómetros, fase móvil: n-hexano/EtOH/DEA 80/20/0,1, parámetros: velocidad de flujo 1ml/min, temperatura de la columna 25 °C, detección: DAD 220 nM).

Pico 2: (3R,4R)-4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.10**:



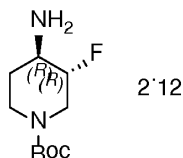
5 19,3 g, 46% de rendimiento. ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,37-4,28 (m, 2H), 3,91-3,79 (dd, 3H), 2,86-2,82 (m, 3H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,34 (m, 1H); 99,64% m/z= 309 (M+1); HPLC: 99,5%, TR= 12,8 min. (columna: CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6) mm. 5 micrómetros, fase móvil: n-hexano/EtOH/DEA 80/20/0,1, parámetros: velocidad de flujo 1ml/min, temperatura de la columna 25 °C, detección: DAD 220 nM)

Paso-2.8: Síntesis de (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2.11:



10 Se agregó 10% de Pd/C (4,5 g) a una solución de (3S,4S)-4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2.9 (19,1 g, 0,062 mol) en EtOH (500 mL). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (presión con globo) durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez que se determinó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2.11 (12,6 g, 93% de rendimiento). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4,33-4,14 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 2,94-2,78 (m, 3H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,42-1,34 (m, 1H); LCMS: 100%, m/z 163,1 (M-55, tert-But); HPLC: 99,17%, TR= 5,146 min.

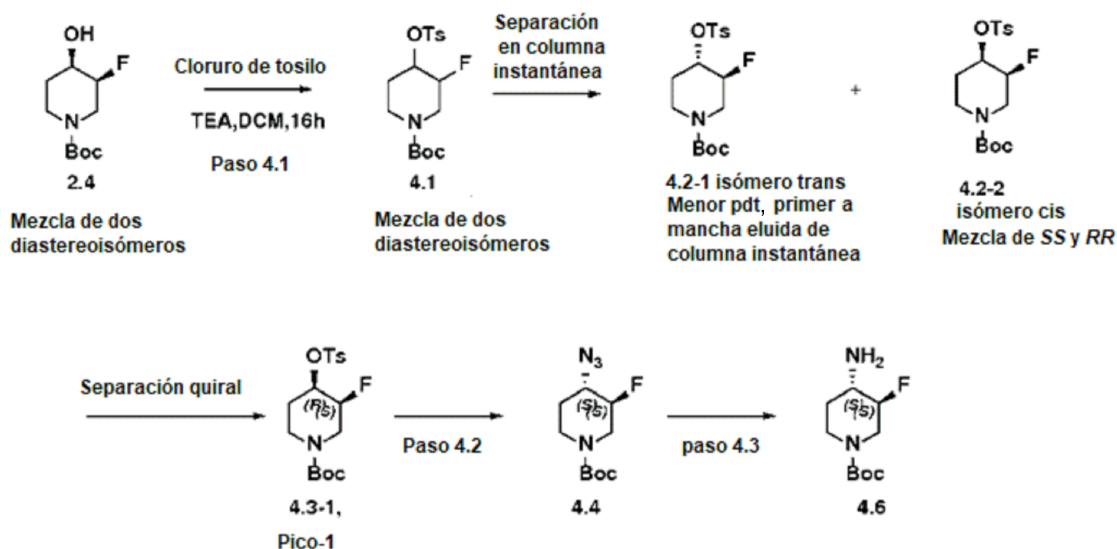
20 Síntesis de (3R,4R)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2.12:



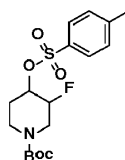
25 Se agregó 10% de Pd/C (4,5 g) a una solución de (3R,4R)-4-(bencilamino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2.10 (19,6 g, 0,063 mol) en EtOH (500 mL). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (presión con globo) durante 16 horas. Una vez que se determinó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (3R,4R)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 2.12 (12,6 g, 92% de rendimiento). ¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4,33-4,14 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 2,94-2,78 (m, 3H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,42-1,34 (m, 1H); LCMS: 100%, m/z 163,1 (M-55, tert-But), HPLC: 99,62%, TR = 5,214 min.

Síntesis alternativa de (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4.6:

Esquema 6



Paso-6.1: Síntesis de (3S,4R)-3-fluoro-4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4.3-1



5

10

15

Se trató 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, **2.4** (6 g, 0,0273 mol) en DCM anhidro (100 mL) con trietilamina (5,6 g, 0,055 mol) y DMAP (0,35 g, 0,029 mol) seguidas de cloruro de p-toluenosulfonilo (5,7 g, 0,03 mol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se permitió que la mezcla resultante alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se separó la capa orgánica, se lavó con NaHCO₃ saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-30% de EtOAc/hexano), como segundo producto eluido **4.2-2**, 4,1 g (producto principal, mezcla de dos enantiómeros). HPLC (ZORBAX XDB): 98,35% a temperatura ambiente 5,3 min. HPLC quiral: [(LUX AMYLOSE-2 5 micrómetros (250 x 4,60 mm), hexano: EtOH (50:50))] muestra dos picos a 7,27 min (Pico-1: 49,19% a temperatura ambiente) y a 11,406 min (Pico-2: 49,61% a temperatura ambiente). 1,6 g del isómero cis 4.2.2 se separaron por HPLC quiral (columna LUX AMYLOSE-2, velocidad de flujo: 20 ml/min, solvente: n-hexano/etanol (60:40)) y se obtuvieron 0,7 g del isómero 3S,4R 4.3-1 y 0,75 g del isómero 3R,4S 4.3-2.

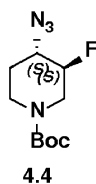
20

Pico-1, 4.3-1: ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,79 (d, 2H), 7,35-7,33 (d, 2H), 4,8₃-4,52 (m, 2H), 4,05-3,55(m, 2H), 3,50-3,05 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); LCMS: 96,00%, m/z 274,1 (M-Boc+1); HPLC: 99,62%.

25

Pico-2, 4.3-2: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,79 (d, 2H), 7,35-7,33 (d, 2H), 4,8₃-4,52 (m, 2H), 4,05-3,55 (m, 2H), 3,50-3,05 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); LCMS: 94,48,0%, m/z 274 (M-Boc+1); HPLC: 97,64%.

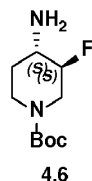
Paso-6.2: Síntesis de (3S,4S)-4-azido-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4.4:



30

Se agregó azida de sodio (0,48 g, 0,0073 mol) a una solución de (3S,4R)-3-fluoro-4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4.3-1, Pico-1 (0,7 g, 0,00187 mol) disuelto en DMF (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua y cloruro de metileno. Después de la separación, la capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proveer el producto deseado, 4.4 (0,4 g). El producto obtenido se tomó para la reacción siguiente sin ninguna purificación.

35

Paso-6.3: Síntesis de (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4.6:

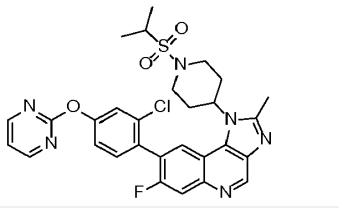
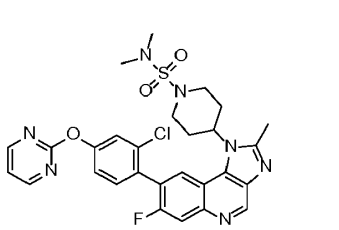
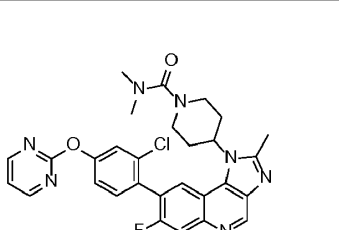
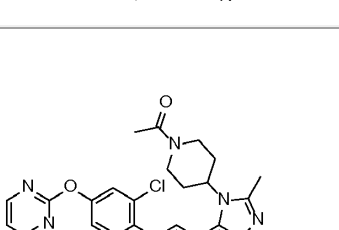
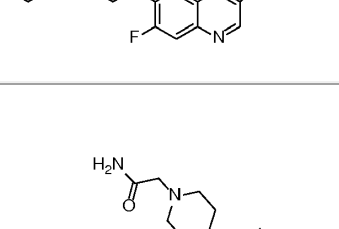
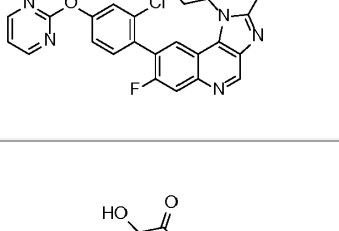
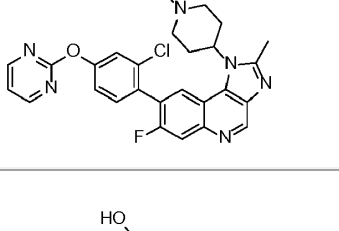
- 5 Se agregó 10% de paladio sobre carbón (0,1 g) a una solución de (3S,4S)-4-azido-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4.4 (0,4 g, 0,00163 mol) disuelto en EtOH (60 mL). La reacción se colocó en atmósfera de hidrógeno (40 psi de presión) durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (3S,4S)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo, 4.6 (0,4 g crudo).
- 10 El producto obtenido se tomó para la reacción siguiente sin ninguna purificación. Después de la conversión de 4.6 con 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina según el procedimiento detallado antes en el paso-1, se obtuvo (3S,4S)-4-((6-bromo-7-fluoro-3-nitroquinolin-4-il)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo con idénticos datos analíticos que los provistos antes (es decir HPLC, HPLC quiral y LCMS).

15 **Tabla 1.2**

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR, LCMS, HPLC, ta	Cl ₅₀ μ M cascada MEK1	Método HPLC
1A		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,33 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, 2H), 8,08-8,05 (d, 1H), 8,00-7,85 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 2H), 7,30-7,28 (dd, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 5,65-5,25 (m, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 3,92-3,74 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,45-2,15 (m, 2H); LCMS: 97,59%, m/z= 565,1 (M+1); HPLC: 98,80%, TR: 3,61 min., columna: ZORBAX XDB C18, 5 micrómetros (4,6 x 150 mm); HPLC quiral: 95,97%, ta = 21,37 min, columna: AG/CHIRALPAK AD-H/03.	0,005	1
1B		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, 2H), 8,08-8,05 (d, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 5,65-5,20 (m, 1H), 4,95-4,70 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,45-2,15 (m, 2H); LCMS: 99,77%, m/z= 564,90 (M+1); HPLC: 97,14%, TR: 3,61 min., columna: ZORBAX XDB C18, 5 micrómetros (4,6 x 150 mm); HPLC quiral: 97,23%, ta = 8,53 min, columna: AG/CHIRALPAK AD-H/03.	0,138	1
2		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,21 (s, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,42-8,35 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,37 (t, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,32-2,22 (m, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H); LCMS: 90,41%, m/z= 547,10 (M+1); HPLC: 96,15%, TR: 3,01 min.	0,726	1

ES 2 714 718 T3

3		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,26 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,13-4,90 (m, 1H), 3,71-3,52 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,69-2,50 (m, 4H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,32-1,99 (m, 2H); LCMS: 100%, m/z= 533,4 (M+1); HPLC: 97,69%, TR: 5,54 min.	0,104	3
4		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,26 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 4,54-4,22 (m, 4H), 2,99-2,79 (m, 6H), 2,61 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,18-1,85 (m, 2H), 1,45-0,90 (m, 4H); LCMS: 97,45%, m/z= 573,6 (M+1); HPLC: 96,81%, TR: 3,58 min.	0,309	4
5		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,55-8,47 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 5,45-5,33 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,35-2,17 (m, 4H); LCMS: 98,33%, m/z= 567,4 (M+1); HPLC: 94,22%, TR: 6,80 min.	0,04	1
6		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61-7,48 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,35-5,22 (m, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,41-2,22 (m, 2H), 1,34 (s, 3H); LCMS: 96,69%, m/z= 561,5 (M+1); HPLC: 95,29%, TR: 3,37 min.	0,062	1
7		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,74 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,67-3,48 (m, 1H), 3,25-2,99 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,35-2,18 (m, 6H), 1,30-1,21 (m, 3H); LCMS: 92,41%, m/z= 547,2 (M+1); HPLC: 96,85%, TR: 3,43 min.	0,468	1
8		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,26 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,30 (dd, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,13 (d, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,58 (s a, 2H), 2,30 (s a, 3H), 1,03 (m, 4H); LCMS: 99,23%, m/z= 592,95 (M+1); HPLC: 97,12%, TR: 3,84 min.	0,015	1
9		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36-7,30 (dd, 2H), 5,31 (m, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,30 (s a, 3H), 1,35 (s, 6H); LCMS: 96,70%, m/z= 595,00 (M+1); HPLC: 92,43%, TR: 3,99 min.	0,103	1

				
10		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,31 (s a, 1H) 8,06 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32-7,30 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H) 5,23 (m, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,07 (s a, 2H), 2,84 (s, 8H), 2,20 (dd, 2H), 2,30 (s a, 3H); LCMS: 99,20%, m/z= 595,95 (M+1); HPLC: 98,14%, TR: 4,104 min.	0,213	1
11		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,46 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,91 (s a, 4H), 2,81 (m, 5H), 2,58 (s a, 3H), 2,16 (s a, 2H), 1,25 (s, 1H); LCMS: 98,22%, m/z= 560,35 (M+1); HPLC: 97,56%, TR: 2,594 min.	2,35	3
12		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,33-5,15 (m, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,39-3,26 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,18 (m, 3H); LCMS: 98,09%, m/z= 531,4 (M+1); HPLC: 95,65%, TR: 3,55 min.	0,212	1
13		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,31 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,62-2,46 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H); LCMS: 99,57%, m/z= 546,6 (M+1); HPLC: 96,97%, TR: 3,03 min.	0,515	1
14		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 5,6 (s a, 1H), 4,98-4,95 (m, 1H) 4,22-4,19 (m, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,50 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,34 (dd, 2H); LCMS: 99,8%, m/z= 547,4 (M+1); HPLC: 95,8%, TR: 3,36 min.	0,0071	1
15		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,39 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,26-7,24 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,81 (s a, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,50-2,47 (m, 3H), 2,08 (d, 2H), 2,0 (s, 3H); LCMS: 97,08%, m/z=	0,016	1

ES 2 714 718 T3

		547,2 (M+1); HPLC: 99,6%, TR: 3,61 min.		
16		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,33-8,25 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,43-2,13 (m, 6H), 1,14 (s, 3H); LCMS: 99,31%, m/z= 547,05 (M+1); HPLC: 90,33%, TR: 5,89 min.	0,059	1
17		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 9,33 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,73 (m, 3H), 8,08 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,26-7,34 (dd, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,18-3,14 (q, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,50 (s, 4H), 2,42-2,30 (m, 2H), 1,99 (d, 2H), 1,92 (m, 2H); LCMS: 99,71%, m/z= 533,7 (M+1); HPLC: 98,32%, TR: 5,77 min.	0,093	3
18		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,37 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,00-6,95 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,56-2,48 (m, 5H), 2,17 (d, 2H), 1,99 (s, 3H); LCMS: 99,41%, m/z= 543,7(M+1); HPLC: 99,00%, TR: 5,71 min.	0,013	3
19		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,37 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,79-2,55 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,99 (s, 3H); LCMS: 99,51%, m/z= 529,4(M+1); HPLC: 98,02%, TR: 5,66 min.	0,333	1
20		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,37 (s, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,01-6,95 (m, 3H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (d, 1H), 3,52-3,43 (m, 3H), 2,92-2,69 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,34 (d, 1,5H), 1,17 (d, 1,5H); LCMS: 94,08%, m/z= 571,7 (M+1); HPLC: 99,42%, TR: 4,03 min.	0,157	1
21		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,41 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,81-3,80 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,39-1,28 (m, 3H); LCMS: 95,93%, m/z = 575,4(M+1); HPLC: 97,48%, TR: 4,42 min.	0,028	1

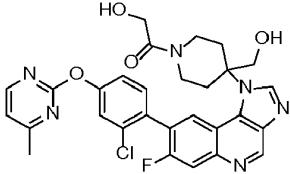
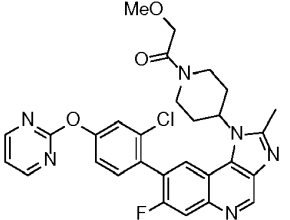
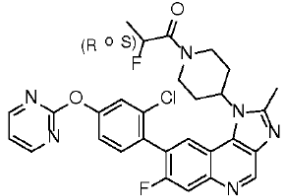
ES 2 714 718 T3

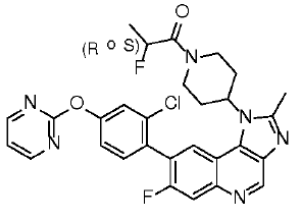
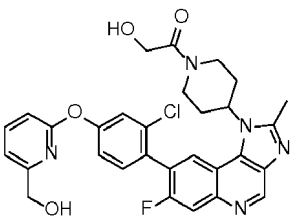
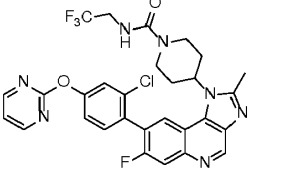
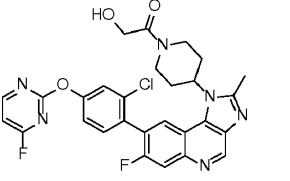
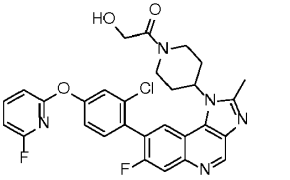
22		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,48-5,23 (m, 1H), 5,12-4,97 (m, 1H), 4,88-4,65 (m, 1H), 4,40-4,24 (m, 1H), 4,10-3,71 (m, 3H), 3,48-3,00 (m, 5H), 2,80 (s, 4H), 2,48-2,20 (m, 3H); LCMS: 99,45%, m/z= 591,05 (M+1); HPLC: 98,66%, TR: 3,13 min.	1,346	1
23		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,56-3,44 (m, 3H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,80 (s, 4H), 2,32-2,18 (m, 4H); LCMS: 98,20%, m/z= 576,85 (M+1); HPLC: 98,61%, TR: 5,56 min.	0,322	3
24		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,99-6,95 (m, 3H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (t, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,07 (s, 3H); LCMS: 97,44%, m/z= 557,3 (M+1); HPLC: 94,48%, TR: 3,90 min.	0,021	1
25		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 8,32-8,18 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,03-4,85 (m, 1H), 4,84-4,68 (m, 2H), 4,44-4,26 (m, 2H), 3,30-3,12 (m, 1H), 3,06-2,84 (m, 2H), 2,88-2,67 (m, 6H), 2,58-2,32 (m, 1H), 2,39-2,02 (m, 4H); LCMS: 53,64%, m/z= 559,35 (M+1); HPLC: 98,77%, TR: 3,39 min.	0,655	1
26		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,41 (s, 1H), 8,47-8,40 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,73 (s a, 1H), 3,56-3,30 (m, 3H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); LCMS: 99,11%, m/z= 561,2 (M+1); HPLC: 99,47%, TR: 3,83 min.	0,0043	1
27		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,42 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, 2H), 8,45-8,40 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,15-8,1 (d, 1H), 7,55-7,50 (d, 2H), 7,35-7,30 (d, 1H), 7,20-7,10 (t, 1H), 4,50-4,40 (t, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,64-3,45 (m, 2H), 2,70-2,6 (m, 2H), 2,45-2,30 (s a, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,40-1,15 (dd, 3H); LCMS: 93,23%, m/z= 561,4 (M+1); HPLC: 98,04%, TR: 3,07 min.	0,073	3
28		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,26 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,04	0,0037	5

ES 2 714 718 T3

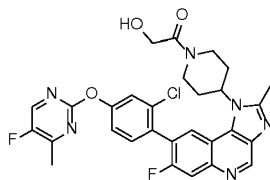
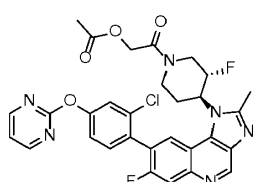
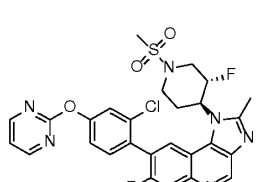
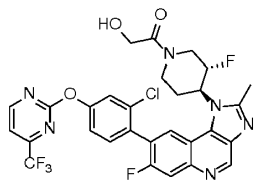
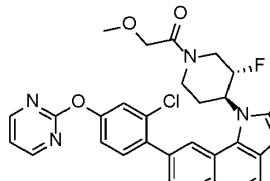
		(s, 3H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 3H); LCMS: 98,63%, m/z= 561,4 (M+1); HPLC: 96,79%, TR: 3,38 min.		
35		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,39-5,29 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,80-3,30 (m, 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,40-2,10 (m, 3H), 1,35-1,33 (m, 4H); LCMS: 98,74%, m/z= 575,60 (M+1); HPLC: 90,71%, TR: 3,50 min.	0,019	1
36		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,25 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,75-3,30 (m, 3H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,70-2,59 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,25-1,90 (m, 2H); LCMS: 98,76%, m/z= 547,2 (M+1); HPLC: 95,40%, TR: 3,02 min.	0,026	1
37		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,39 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,25-2,98 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (d, 2H); LCMS: 99,54%, m/z= 542,4 (M+1); HPLC: 98,15%, TR: 3,30 min.	0,0027	1
38		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,38 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,61 (d, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,96 (d, 2H); LCMS: 98,83%, m/z= 528,3 (M+1); HPLC: 98,72%, TR: 3,06 min.	0,0046	1
39		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,35-5,16 (m, 1H), 5,15-4,92 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,33-3,20 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,41-2,19 (m, 4H); LCMS: 95,70%, m/z= 546,1 (M+1); HPLC: 92,16%, TR: 3,39 min.	0,455	1
40		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,52-3,24 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28-2,02 (m, 6H); LCMS: 97,47%, m/z= 560,1 (M+1); HPLC: 95,25%, TR: 2,94 min.	0,186	1

ES 2 714 718 T3

<p>41</p>		<p>¹H RMN (DMSO-<i>d</i>₆, 400MHz): δ 9,34 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,58-5,48 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 4,13 (d, 2H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 1H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 2H); LCMS: 97,48%, m/z= 577,4 (M+1); HPLC: 96,69%, TR: 3,51 min.</p>	<p>0,022</p>	<p>1</p>
<p>42</p>		<p>¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 9,25 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,61-7,46 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,35-5,16 (m, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,41-1,89 (m, 5H); LCMS: 93,19%, m/z= 561,1 (M+1); HPLC: 98,48%, TR: 3,63 min.</p>	<p>0,085</p>	<p>1</p>
<p>43A</p> <p>Pico 1</p>		<p>¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,48-5,31 (m, 1H), 5,10-4,95 (m, 1H), 4,52-4,31 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,50-2,18 (m, 3H), 1,70-1,49 (m, 4H); LCMS: 94,93%, m/z= 563,2 (M+); HPLC: 97,94%, TR: 28,93 min.</p>	<p>0,06</p>	<p>1</p>

43B	 <p>Pico 2</p>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,31 (s, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,45-5,17 (m, 1H), 5,04-4,88 (m, 1H), 4,50-4,31 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,56-2,19 (m, 3H) 1,72-1,52 (m, 4H); LCMS: 98,75%, m/z= 563,2 (M ⁺); HPLC: 94,64%, TR: 32,55 min.	0,547	1
44		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,31 (s, 1H), 8,28-8,17 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,08-4,96 (m, 1H), 4,93-4,77 (m, 1H), 4,75-4,16 (m, 1H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,18-1,96 (m, 2H); LCMS: m/z= 83,62%, 576,45 (M ⁺); HPLC: 98,59%, TR: 3,58 min.	0,002	1
45		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,26 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,59-7,46 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,15-4,95 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,02-3,84 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,54-2,12 (m, 4H); LCMS: 94,87%, m/z= 614,5 (M+1); HPLC: 96,46%, TR: 3,64 min.	0,191	1
46		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,31 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,34-8,14 (m, 2H), 7,64-7,45 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,45-4,77 (m, 2H), 4,41-4,10 (m, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,47-3,29 (d, 1H), 3,04-3,87 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,54-2,00 (m, 4H); LCMS: 97,87%, m/z= 565,45 (M+1); HPLC: 94,75%, TR: 3,74 min.	0,01	1
47		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,54-8,19 (m, 1H), 8,14-8,03 (m, 2H), 7,82-7,66 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,48-5,24 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,16-4,03 (m, 2H), 3,97-3,86 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,28-2,01 (m, 2H);	0,0017	3

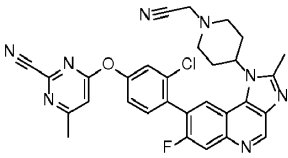
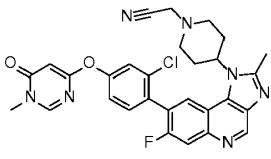
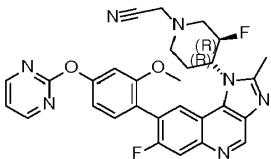
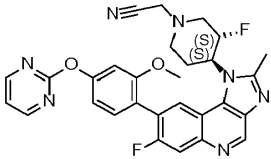
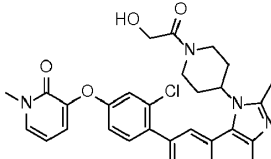
ES 2 714 718 T3

		LCMS: 98,13%, m/z= 564,20 (M+1); HPLC: 97,09%, TR: 3,97 min.		
48		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 9,18 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,78-67 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 1H), 5,50-4,92 (m, 1H), 4,66-4,54 (m, 2H), 4,16-4,02 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 2H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,49-2,05 (m, 3H); LCMS: 100%, m/z= 578,9 (M ⁺); HPLC: 97,87%, TR: 4,27 min.	0,011	1
49		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,31 (d, 1H), 8,68-8,60 (m, 2H), 8,34 (d, 0,5H), 8,12-8,01 (m, 1,5H), 7,59 (d, 0,5H), 7,54-7,45 (m, 1,5H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 5,69-5,16 (m, 2H), 4,99-4,61 (m, 3H), 4,37-4,25 (m, 0,5H), 4,01-3,88 (m, 0,5H), 3,50 (d, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,88 (s, 1,5H), 2,81 (s, 1,5H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,22 (s, 1,5H), 2,07 (s, 1,5H); LCMS: 99,24%, m/z= 608,45 (M+1); HPLC: 99,76%, TR: 4,32 min.	0,232	1
50		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,29 (d, 1H), 8,65-8,56 (m, 2H), 8,31-8,18 (m, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,60-7,41 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 5,00-5,20 (m, 1,5H), 4,75-4,57 (m, 0,5H), 4,47-4,33 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,96 (s, 1,5H), 2,89 (s, 1,5H), 2,77 (s, 1,5H), 2,71 (s, 1,5H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,43-2,15 (m, 1H); LCMS: 97,71%, m/z= 585,1 (M ⁺); HPLC: 98,58%, TR: 3,83 min.	0,012	1
51		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 5,69-5,20 (m, 2H), 4,95-4,68 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,84-3,20 (m, 1H), 3,40-3,16 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,43-2,13 (m, 2H); LCMS: 94,03%, m/z= 633,1 (M+1); HPLC: 97,16%, TR: 4,17 min.	0,001	3
52		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz): δ 9,21 (d, 1H), 8,80-8,56 (m, 2H), 8,15-7,95 (m, 2H), 7,78-7,48 (m, 2H), 7,44-7,24 (m, 2H), 5,71-5,07 (m, 2H), 4,95-4,78 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,38-4,10 (m, 1H), 3,95-3,73 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,89-2,68 (m, 4H), 2,39-2,15 (m, 2H); LCMS: 93,15%, m/z= 579,2 (M+1); HPLC: 99,63%, TR: 3,99 min.	0,009	1
53		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,58-7,35 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 5,71-5,08 (m, 2H), 4,96-4,70 (m, 1H), 4,32-4,05 (m, 2H), 3,85-3,68 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,35-3,13 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,79	0,0062	3

ES 2 714 718 T3

		(s, 3H), 2,56 (d, 3H), 2,28-2,10 (m, 1H); LCMS: 98,34%, m/z= 597,1 (M+1); HPLC: 98,81%, TR: 3,95 min.		
54		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,35-5,24 (m, 0,5H), 4,97 (d, 1H), 4,88-4,75 (m, 0,5H), 4,35-4,14 (m, 1,5H), 3,82 (d, 1H), 3,15-3,04 (m, 0,5H), 3,33-3,21 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,28-1,10 (m, 5H); LCMS: 93,42%, m/z= 587,2 (M ⁺); HPLC: 97,30%, TR: 3,89 min.	0,0015	4
55		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 9,19 (d, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 5,65-5,51 (m, 0,3H), 5,19-5,05 (m, 0,7H), 3,82-3,54 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,8-2,74 (m, 4H), 2,45-2,28 (m, 1H); LCMS: m/z=93,88%, 538,40 (M+1); HPLC: 95,13%, TR: 3,55 min.	0,047	1
56		¹ HNMR (DMSO-d ₆ , 300MHz): δ 9,21 (d, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,62-8,34 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,89-5,42 (m, 1H), 5,35-5,28 (m, 0,5H), 5,18-5,12 (m, 0,5H), 4,25-4,04 (m, 2H), 3,87-3,42 (m, 2H), 3,31-2,99 (m, 2H), 2,80 (s, 2,7H), 2,76 (s, 0,3H); LCMS: 53,05% + 29,00%, m/z= 508,1 (M ⁺); HPLC: 72,37%, TR: 3,97 min, 27,62%, TR: 3,87 min.	0,28	3
57		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, 1H), 8,40-8,39 (d, 1H), 8,08-8,05 (d, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,01-7,00 (d, 1H), 5,76-5,63 (m, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H); LCMS: 99,48%, m/z= 559,7 (M+1); HPLC: 99,10%, TR= 4,79 min.; column: ZORBAX XDB C18, 5 micrómetros (4,6 x 150 mm); HPLC quirial: 99,64%, ta = 23,05 min, column: AG/CHIRALPAK AD-H/03.	0,019	1
58		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, 1H), 8,40-8,39 (d, 1H), 8,08-8,05 (d, 1H), 7,52-7,50 (d, 1H), 7,45-7,44 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,01-7,00 (d, 1H), 5,85-5,55 (m, 1H), 4,71-4,63 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 3H), 3,0-2,95 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 1H); LCMS: 98,75%, m/z=	0,003	1

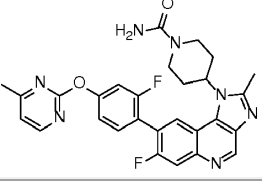
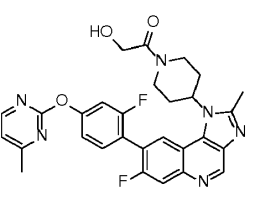
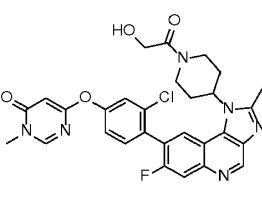
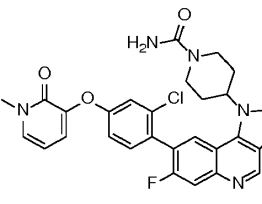
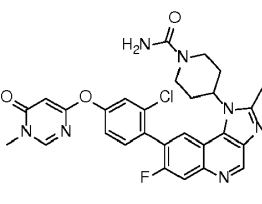
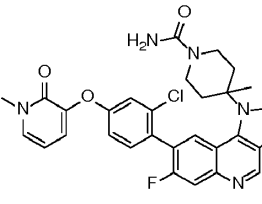
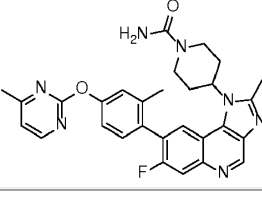
ES 2 714 718 T3

		559,8 (M+1); HPLC: 99,47%, TR= 4,512 min.; columna: ZORBAX XDB C18, 5 micrómetros (4,6 x 150 mm); HPLC quirál: 99,31%, ta = 18,13 min, columna: AG/CHIRALPAK AD-H/03.		
59		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,29 (s, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26-7,22 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,11 (d, 2H), 2,80 (s a, 4H), 2,62 (m, 6H), 2,05 (s a, 2H); LCMS: 94,69%, m/z= 566,7 (M+1); HPLC: 95,03%, TR: 4,70 min.	0,018	1
60		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,9 (s a, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,53 (s, -3H), 3,06-3,05 (m, 2H), 2,80 (s a, 4H), 2,66-2,60 (t, 3H), 1,28 (d, 5H); LCMS: 93,39%, m/z= 558,30 (M+1); HPLC: 91,5%, TR: 3,63 min.	0,113	1
61		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,64-8,60 (m, 3H), 8,03-8,00 (d, 1H), 7,41-7,39 (d, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,79-5,65 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57-3,47 (m, 3H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H); LCMS: 96,23%, m/z= 542,5 (M+1); HPLC: 98,31%, TR= 6,63min.; columna: ZORBAX XDB C18, 5 micrómetros (4,6 x 150 mm); HPLC quirál: 97,35%, ta = 18,522 min, columna: LUX 5 μ AMYLOSE-2 (150 X 4,60 mm), 5 micrómetros.	0,211	1
62		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,62-8,57 (m, 3H), 8,00-7,97 (d, 1H), 7,38-7,36 (d, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,93-6,91 (d, 2H), 5,77-5,62 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,44-3,33 (m, 3H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 1H); LCMS: 95,36%, m/z= 542,5 (M+1); HPLC: 96,54%, TR= 6,63min.; columna: ZORBAX XDB C18, 5 micrómetros (4,6 x 150 mm); HPLC quirál: 96,18%, ta = 20,44 min, columna: LUX 5 μ AMYLOSE-2 (150 X 4,60 mm), 5 micrómetros.	0,0037	1
63		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,26 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,04-8,01 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,17-7,16 (d, 1H), 7,04-7,01 (dd, 1H), 6,26-6,22 (t, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 2H), 4,25-4,28 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,39-3,20 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,41-2,25 (m, 4H); LCMS: 94,13%, m/z= 576,3 (M+1); HPLC: 93,22%, TR: 3,28 min.	0,0085	1
64		¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 9,35 (s, 1H), 8,73 (d, 3H), 8,55 (d, 1H), 8,12	0,0053	1

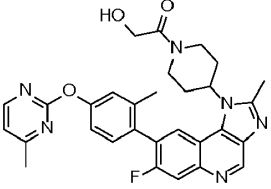
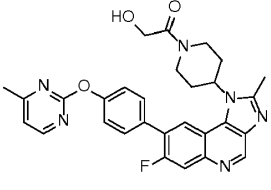
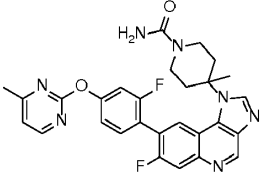
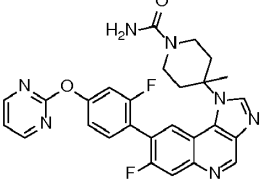
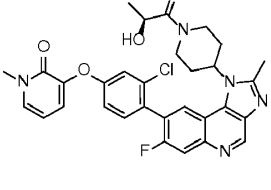
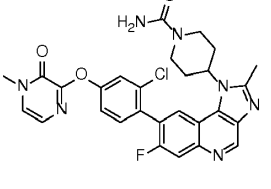
ES 2 714 718 T3

		(d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,94 (s, 3H); LCMS: 98,76%, m/z= 532,05 (M+1); HPLC: 99,18%, TR: 3,90 min.			
65		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,35 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,94 (s, 3H); LCMS: 100%, m/z= 545,90 (M+1); HPLC: 98,82%, TR: 4,10 min.	0,0024		1
66		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,42 (s, 1H), 8,44-8,42 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11-8,08 (d, 1H), 7,528-7,523 (d, 1H), 7,47-7,45 (d, 1H), 7,33-7,31 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,7 (s, 1H), 3,56-3,3 (m, 4H), 2,90-2,75 (s a, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,30-2,15 (s a, 2H), 2,09 (s, 3H); LCMS: 93,21%, m/z= 591,5 (M+1); HPLC: 98,58%, TR: 4,62 min.	0,01		1
67		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,31 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,41-5,18 (m, 1H), 5,02-4,82 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 3H), 3,55-3,01 (m, 5H), 2,85-2,65 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,40-2,18 (m, 2H); LCMS: 96,42%, m/z= 575,4 (M+1); HPLC: 95,10%, TR: 3,67 min.	0,053		1
68		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60-7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,65-5,21 (m, 2H), 4,95-4,70 (m, 1H), 4,30-4,11 (m, 2H), 3,92-3,73 (m, 2H), 3,40-3,15 (m, 1H), 3,05-2,75 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,29-2,10 (m, 1H); LCMS: 99,65%, m/z= 579,25 (M+); HPLC: 97,96%, TR: 3,62 min.	0,0047		1
69		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,42 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 3H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,23 (t, 2H), 2,09 (s, 3H); LCMS: 85,3%, m/z= 576,90 (M+); HPLC: 93,5%, TR: 3,28 min.	0,059		1
70		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,60-7,47 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,92-4,68 (m, 3H), 4,29-4,25 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,10-1,89 (m, 4H);	0,0043		1

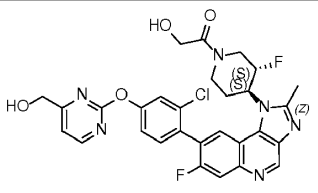
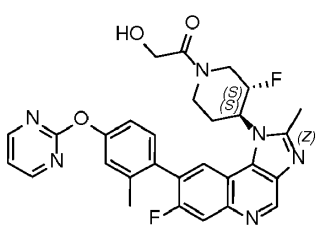
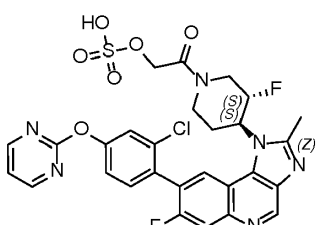
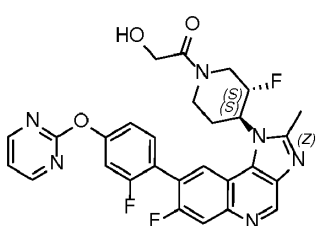
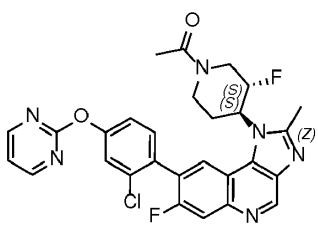
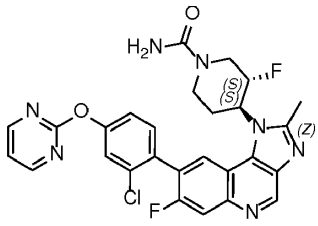
ES 2 714 718 T3

		LCMS: 99,78%, m/z= 530,35 (M+1); HPLC: 95,11%, TR: 3,18 min.		
71		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,18 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90-7,65 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,22 (dd, 2H), 5,10-4,95 (m, 1H), 4,75-4,55 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 3H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,30-2,00 (m, 2H); LCMS: 90,93%, m/z= 545,2 (M+1); HPLC: 93,33%, TR: 3,29 min.	0,039	1
72		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,28 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,09-8,04 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 5,97 (s a, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,98 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,50-2,23 (m, 2H); LCMS: 99,3%, m/z= 577,2 (M+1); HPLC: 97,37%, TR:3,27 min.	0,045	1
73		¹ H RMN (CD ₃ OD, 400MHz): δ 9,12 (s, 1H), 8,45-8,43 (d, 1H), 7,93-7,90 (d, 1H), 7,62-7,60 (d,1H), 7,49-7,40 (m,2H), 7,15 (s, 1H), 7,03-7,01 (d, 1H), 6,45-6,41 (t, 1H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H); LCMS: 99,72%, m/z= 560,95 (M+); HPLC: 95,59%, TR: 3,10 min.	0,0036	1
74		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,29 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,97 (s a, 1H), 4,88-4,55 (m, 3H), 4,35-4,15 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,05 (s a, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H); LCMS: 90,8%, m/z= 562,2 (M+1); HPLC: 97,04%, TR: 2,42 min.	0,01	5
75		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,39 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,28 (t, 1H), 4,89 (s a, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,18-2,96 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H); LCMS: 100%, m/z= 561,5 (M+1); HPLC: 98,16%, TR: 6,36 min.	0,0038	1
76		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,25-5,05 (m, 1H), 4,78 (s a, 2H), 4,35-4,10 (m, 2H), 3,55-3,38 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H);	0,04	1

ES 2 714 718 T3

		LCMS: 100%, m/z= 526,4 (M+1); HPLC: 98,8%, TR: 3,71 min.		
77		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,35-7,18 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,95-2,70 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01-1,89 (m, 2H); LCMS: 98,8%, m/z= 541,35 (M+1); HPLC: 96,44%, TR: 3,82 min.	0,08	1
78		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,50 (td, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,30-2,05 (m, 3H); LCMS: 93,23%, m/z= 527,20 (M+1); HPLC: 96,31%, TR: 3,76 min.	0,179	1
79		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz): δ 9,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,25 (dd, 2H), 5,93 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,38-3,20 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 3H); LCMS: 100%, m/z= 530,7 (M+1); HPLC: 98,60%, TR: 3,99 min.	0,0092	1
80		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300MHz): δ 9,35 (s, 1H), 8,73 (d, 3H), 8,62 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 4H), 2,25-2,08 (m, 2H), 1,97 (s, 3H); LCMS: 93,81%, m/z= 516,2 (M+1); HPLC: 99,37%, TR: 3,44 min.	0,013	1
81		¹ H RMN (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,25 (s, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44-7,31 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 5,38-5,20 (m, 1H), 5,04-4,75 (m, 2H), 4,60-4,39 (m, 2H), 4,12-3,93 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,43-3,17 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 4H), 2,45-2,16 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 2H); LCMS: 100%, m/z= 590,5 (M+1); HPLC: 98,96%, TR: 6,43 min.	0,007	1
82		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,19 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,05-5,70 (m, 2H), 5,15-5,20 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 2H); LCMS: 96,41%, m/z= 562,1 (M+1); HPLC: 97,48%, TR: 3,46 min.	0,0045	1

ES 2 714 718 T3

		(m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,65-5,20 (m, 2H), 4,90-4,71 (m, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,31-4,18 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,35-3,18 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H); LCMS: 98,12%, m/z= 595,1 (M+1); HPLC: 95,34%, TR: 3,37 min.		
90		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 5,62-5,21 (m, 2H), 4,96-4,68 (m, 1H), 4,31-4,05 (m, 1H), 4,01-3,60 (m, 2H), 3,48-3,12 (m, 1H), 3,05-2,86 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32-2,10 (m, 2H); LCMS: 99,20%, m/z= 545,2 (M+1); HPLC: 98,15%, TR: 3,80 min.	0,0026	1
91		¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 600MHz): δ 9,28 (d, 1H), 8,80-8,72 (m, 1,5H), 8,65 (d, 0,5H), 8,12-7,98 (m, 1,5H), 7,92-7,80 (m, 0,5H), 7,23 (d, 0,5H), 7,67 (d, 0,5H), 7,57-7,49 (m, 0,5H), 7,46-7,42 (m, 0,5H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 0,5H), 7,20-7,12 (m, 0,5H), 5,68-5,56 (m, 1H), 5,54-5,46 (m, 0,5H), 5,27-5,13 (m, 1H), 4,89-4,77 (m, 0,5H), 4,64-4,56 (m, 0,5H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,37-4,22 (m, 0,5H), 4,17-4,03 (m, 1H), 3,10-2,93 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,35-2,15 (m, 2H); LCMS: 100%, m/z= 645,3 (M+); HPLC: 93,03%, TR: 3,36 min.	0,018	3
92		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,09 (dd, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,21-7,13 (m, 3H), 5,71-5,15 (m, 2H), 5,10-4,65 (m, 1H), 4,42-4,05 (m, 2H), 4,01-3,63 (m, 1H), 3,55-3,10 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,50-1,97 (m, 2H); LCMS: 92,79%, m/z= 549,2 (M+1); HPLC: 96,64%, TR: 4,13 min.	0,032	1
93		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,730-7,50 (m, 2H), 7,45-7,25 (m, 2H), 5,60-5,40 (m, 1H), 5,22-5,07 (m, 1H), 4,60-4,38 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,35-2,05 (m, 2H), 1,89-1,68 (m, 2H); LCMS: 97,71%, m/z= 549,3 (M+1); HPLC: 96,77%, TR: 4,14 min.	0,025	1
94		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,33 (s, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,10-8,02 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,70-5,40 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,82-4,45 (m, 2H), 4,40-3,95 (m, 1H), 3,95-2,85 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,22-2,08 (m, 1H); LCMS: 97,71%, m/z= 550,2 (M+1); HPLC: 99,09%, TR: 3,49 min.	0,0027	1
95		¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9,29 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,01 (d, 2H),	0,0073	1

		7,70-7,46 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 2H), 5,65-5,02 (m, 2H), 4,83-7,0 (m, 1H), 4,62-4,25 (m, 2H), 3,28-3,05 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 1H); LCMS: 98,84%, m/z= 578,75 (M+); HPLC: 98,71%, TR: 4,15 min		
96		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,63 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,38-5,21 (m, 1H), 5,10-4,88 (m, 3H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,37-3,23 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,48-2,21 (m, 3H); LCMS: 99,01%, m/z= 549,1 (M+); HPLC: 95,02%, TR: 3,95 min.	0,04	1
97		¹ H RMN (CDCl ₃ , 300MHz): δ 9,31 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,11-7,90 (m, 2H), 7,54-7,36 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,60-5,32 (m, 1H), 5,30-5,07 (m, 1H), 4,99-4,65 (m, 2H), 4,63-4,37 (m, 1H), 4,30-4,04 (m, 1H), 3,45-3,14 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H); LCMS: 96,27%, m/z= 567,0 (M+); HPLC: 98,21%, TR: 6,96 min.	0,011	1
98		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,29 (d, 1H), 8,63 (d, 2H), 8,30 (d, 0,5H), 8,05 (d, 1H), 8,00 (d, 0,5H), 7,99 (d, 1H), 7,56 (d, 0,5H), 7,47 (d, 1,5H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,61-5,15 (m, 2H), 5,13-4,85 (m, 1H), 4,81-4,59 (m, 1H), 4,52-4,31 (m, 1H), 4,19-4,01 (m, 1H), 3,93 (s a, 1H), 3,79-3,41 (m, 1H), 3,39-3,10 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,68-2,48 (m, 2H); LCMS: 97,88%, m/z= 580,05 (M+); HPLC: 98,68%, TR: 3,58 min.	0,04	1
99		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 9,32 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 5,81-5,23 (m, 2H), 5,10-4,72 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,39-3,15 (m, 1H), 3,10-2,91 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,50-2,15 (m, 2H); LCMS: 100%, m/z= 596,2 (M+); HPLC: 97,88%, TR: 3,83 min.	0,0085	1

Ensayos

5 Se evaluó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de MEK. Las propiedades inhibitorias de los compuestos de la invención descritos en este documento se pueden poner en evidencia probándolos en cualquiera de los ensayos siguientes.

10 **[MEK1 1mM ATP C₁₅₀ μM]** Se usa un ensayo de cascada BRAF-MEK-ERK para evaluar los efectos de estos compuestos como inhibidores de la vía de las MAP cinasas. Se lleva a cabo un ensayo de cascada enzimática utilizando las enzimas cinasa BRAF recombinante humana activada (V599E) (Cat N° 14-557), cinasa MEK1 humana de longitud completa (Cat N° 14-706) y MAP cinasa humana activa de longitud completa 2/ERK2 (Cat N° 14-536) obtenidas de Upstate. Se utiliza tecnología de detección TR-FRET (transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo) para la lectura. La solución amortiguadora del ensayo contiene Tris 50 mM pH 7,5,

5 MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,01% de Tween 20, BRAF activada 0,1 nM, MEK1 inactiva 2 nM, ERK2 inactiva 10 nM, ATP 1 mM y sustrato biotina-péptido de cadena larga 500 nM (LCB-FFKNIVTPRTPPP) en un formato de 384 pocillos. La reacción de la cinasa se detiene después de 90 minutos con EDTA 10 mM y mezcla de detección de Lance (anticuerpo fosfo-serina/treonina marcado con Eu 2 nM; (Cat. N° AD0176-Perkin Elmer), y se agrega SA-APC 20 nM (Cat N° CR130-100-Perkin Elmer). La señal de TR-FRET (excitación a 340 nM, emisión a 615 nM y 665 nM) se lee con un tiempo de retraso de 50 µs en un fluorímetro Victor3 V. Los datos se calculan usando la relación de lecturas entre 665 nM y 615 nM. La concentración final de DMSO en el ensayo es de 2,5%. Los compuestos se analizan a una concentración de 10 µM con preincubación de las enzimas en presencia del compuesto de prueba durante 45 minutos.

10 Cada CI₅₀ se determina usando una curva dosis-respuesta de 10 puntos generada por el software GraphPad Prism versión 4 (San Diego, California, EE. UU.) usando un ajuste de curva de regresión no lineal para una respuesta a la dosis sigmoidal (pendiente variable). Los valores de CI₅₀ obtenidos para los compuestos de la invención se indican en la tabla 1.2 anterior.

15 Se configura un ensayo in vitro de MAP cinasa utilizando la MAP cinasa 2/ERK2 (Cat. N° 14-550) obtenida de Upstate. Se usa tecnología de detección TR-FRET para la lectura.

20 La solución amortiguadora del ensayo contiene Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,01% de Tween 20, ERK2 activada 1 nM, ATP 100 µM y sustrato biotina-péptido de cadena larga 500 nM (LCB-FFKNIVTPRTPPP) en un formato de 384 pocillos. La reacción de la cinasa se detiene después de 90 minutos con EDTA 10 mM y mezcla de detección de Lance (anticuerpo fosfo-serina/treonina marcado con Eu 2 nM; (Cat. N° AD0176-Perkin Elmer), y se agrega SA-APC 20 nM (Cat. N° CR130-100-Perkin Elmer). La señal de TR-FRET (excitación a 340 nM, emisión a 615 nM y 665 nM) se lee con un tiempo de retraso de 50 µs en un fluorímetro Victor3 V. Los datos se calculan usando la relación de lecturas entre 665 nM y 615 nM. La concentración final de DMSO en el ensayo es de 2,5%. Los compuestos se analizan a una concentración de 10 µM con preincubación de las enzimas en presencia del compuesto de prueba durante 45 minutos. Se encontró que los compuestos de la invención eran inactivos en este ensayo, p. ej., en el ejemplo 14 (16% de inhibición a 10 µM), en el ejemplo 1A (55% de inhibición a 10 µM).

30 El ensayo radiactivo de unión a filtro se estandariza usando cinasa BRAF recombinante humana activada (V599E) (Cat N° 14-557) y cinasa MEK1 muerta (K97R) (Cat N° 14-737) obtenidas de Upstate. La incorporación de ³²P en MEK1 (K97R) por BRAF (V599E) se mide con condiciones finales de la solución amortiguadora del ensayo de Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, sacarosa 100 mM, ortovanadato de sodio 100 µM, ATP 5 µM y [γ-³²P]ATP 2 µCi y 500 mg de sustrato cinasa MEK1 muerta. La reacción enzimática se detiene después de 120 minutos con HCl (ácido clorhídrico) 8 N y ATP 1 mM. La solución se deposita sobre papel de filtro P81 y se lava 4 veces con ácido ortofosfórico al 0,75% y finalmente con acetona. Los papeles de filtro P81 secos se leen en un contador de centelleo Micro-beta Trilux. La concentración final de DMSO en el ensayo es de 1%. Los compuestos se analizan a una concentración de 10 µM con preincubación de las enzimas en presencia del compuesto de prueba durante 45 minutos. Se encontró que los compuestos de la invención eran inactivos en este ensayo, p. ej., en el ejemplo 33 (13% de inhibición a 10 µM), en el ejemplo 1A (0% de inhibición a 10 µM).

40 Estos ensayos descritos antes están completamente detallados en Han, Shulin, et. al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2005) 15, 5467-5473, y en Yeh, et. al., *Clin Cancer Res* (2007) 13 (5), 1576-1583.

45 El ensayo de viabilidad celular en células A375 (A375 ICW CI₅₀ en la tabla 2) se lleva a cabo en un formato de placa de 96 pocillos empleando XTT. XTT es una sal de tetrazolio amarilla que es escindida a una tintura de formazano anaranjada por las mitocondrias de células metabólicamente activas. El procedimiento permite la rápida determinación en una placa de microtitulación para dar resultados reproducibles y sensibles.

50 Las células A375 se cultivan en medio DMEM con 10% de FBS y piruvato de sodio 1 mM. Las células se tripsinizan y se siembran a razón de 1.000 células/pocillo. Después de permitir que las células se adhieran durante toda la noche, se agrega el compuesto a los pocillos en las concentraciones finales siguientes: 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,001 y 0,0001 µM. El ensayo se lleva a cabo por triplicado para cada concentración. Las concentraciones de DMSO se mantienen a 0,5%/pocillo. Tres días después de la adición del compuesto se lleva a cabo el ensayo de XTT. Los pocillos se lavan una vez con PBS. Se agregan 100 µL de medio DMEM sin rojo fenol ni FBS a cada pocillo. Se prepara una solución de trabajo de XTT que contiene 1 mg/ml de XTT y 100 µL de PMS (concentración de la solución madre 0,383 mg/ml) por 5 ml. Se agregan 50 µL de solución de trabajo de XTT a cada pocillo. Se lee la absorbancia de la placa a 465 nM con un equipo Spectramax 190 (Molecular Devices). La absorbancia de los pocillos con medio y XTT solos, pero sin células, se considera el blanco y se sustrae de las lecturas de todos los pocillos. El ensayo de viabilidad celular se describe en más detalle en Scudiero, et. al., *Cancer Research* (1988) 48, 4827-4833; Weislow, et. al., *J. Natl. Cancer Institute*, (1989) 81, 577-586; y en Roehm, et. al., *J. Immunol.Methods* [1991]142:257-265. Los valores de CI₅₀ obtenidos para los compuestos de la invención se indican en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Todos los valores de CI₅₀ están en µM.

Ejemplo MEK1 1mM ATP CI₅₀ A375 ICW CI₅₀ A375 XTT CI₅₀ µM

ES 2 714 718 T3

1A	0,005	0,0039	0,003
1B	0,138		
2	0,726	3,27	2,41
3	0,104	0,652	0,368
4	0,309		
5	0,04	0,28	0,321
6	0,062	0,267	0,232
7	0,468		
8	0,015	0,34	0,319
9	0,103	0,744	0,755
10	0,213	2,62	2,09
11	2,35 >10		6,55
12	0,212	0,712	0,414
13	0,515	1,88	1,11
14	0,0071	0,053	0,076
15	0,016	0,118	0,088
16	0,059	0,667	0,587
17	0,093	0,224	0,132
18	0,013	0,247	0,14
19	0,333	1,7	0,643
20	0,157	0,669	0,683
21	0,028	0,071	0,085
22	1,346 >10	>10	
23	0,322		
24	0,021	0,22	0,161
25	0,655	3,05	1,72
26	0,0043	0,004	0,011
27	0,073	0,365	0,362
28	0,0037	0,0047	0,0048
29	0,019	0,081	0,091
30	0,011	0,017	0,014
31	0,003	0,006	0,0047
32	0,032	0,1	0,094
33	0,028	0,06	0,054
34	0,088	0,151	0,212
35	0,019	0,018	0,026
36	0,026	0,044	0,091
37	0,0027	0,009	0,008
38	0,0046	0,063	0,119
39	0,455		
40	0,186		

ES 2 714 718 T3

41	0,022	0,62	2,8
42	0,085	0,239	0,208
43A	0,06	0,848	0,677
43B	0,547	3,8	2,38
44	0,002	0,026	0,011
45	0,191 >10		4,27
46	0,01	0,206	2,63
47	0,0017	0,016	0,011
48	0,011	0,044	0,025
49	0,232	0,019	0,034
50	0,012	0,072	0,067
51	0,001	0,021	0,004
52	0,009	0,109	0,159
53	0,0062	0,029	0,012
54	0,0015	0,042	0,025
55	0,047	0,231	0,319
56	0,28		
57	0,019	0,089	0,041
58	0,003	0,014	0,008
59	0,018	0,609	1,6
60	0,113	0,499	1,71
61	0,211	0,168	0,193
62	0,0037	0,049	0,055
63	0,0085	0,245	0,714
64	0,0053	0,007	0,016
65	0,0024	0,005	0,004
66	0,01		
67	0,053	0,539	0,281
68	0,0047	0,007	0,0025
69	0,059	0,272	0,708
70	0,0043	0,033	0,06
71	0,039	0,076	0,144
72	0,045	0,197	0,623
73	0,0036	0,175	0,254
74	0,01	1,55	3,64
75	0,0038	0,259	0,194
76	0,04	0,022	0,013
77	0,08	0,065	0,09
78	0,179		
79	0,0092	0,007	0,0056
80	0,013	0,06	0,08

ES 2 714 718 T3

81	0,007	0,381	1,148
82	0,0045	2,18	2,33
83	0,047	0,088	0,301
84	0,022	0,058	0,225
85	0,011	0,016	0,021
86	0,011	0,176	0,175
87	0,0062	0,029	0,012
88	0,0057	0,053	0,108
89	0,0026	0,04	0,045
90	0,0026	0,019	0,02
91	0,018 >10	>10	
92	0,032	0,145	0,135
93	0,025	0,064	0,061
94	0,0027	0,006	0,005
95	0,0073	0,027	0,031
96	0,04	0,359	0,394
97	0,011	0,112	0,09
98	0,04	0,547	0,557
99	0,0085	0,035	0,531

5 El porcentaje de viabilidad se calcula considerando el valor sustraído del blanco de los pocillos tratados con DMSO solo, como 100% viable. Los valores de CI_{50} se calcularon con Graphpad Prism, usando un ajuste de la curva de regresión no lineal para una respuesta a la dosis sigmoidal (pendiente variable). Los compuestos de la invención se evaluaron en este ensayo de viabilidad celular. Los valores de CI_{50} obtenidos para los compuestos de la invención se indican en la tabla 2 anterior.

A375 P-Erk (In-Cell-Western) (A375 ICW CI_{50} en la tabla 2):

10 Se sembraron células A375 de melanoma humano a razón de 50.000 células por pocillo en 100 μ l de medio de cultivo en placas de fondo negro transparente de 96 pocillos Costar que se colocaron a 37 °C/5% de CO_2 toda la noche. Los compuestos de prueba se diluyeron en DMSO para generar una curva de concentración. Se utilizó una solución madre 5 mM para la concentración más alta de 500 veces; para obtener una concentración final de 10 μ M con 3 diluciones seriadas hasta 0,0001 μ M. Se agregó 1 μ l del compuesto diluido a 500 μ l de medio de cultivo celular y se mezcló bien. Se eliminó el medio de las células y se agregaron 200 μ l del medio que contenía el compuesto. Las células se trataron con compuesto durante 3 h a 37°C, 5% de CO_2 .

20 Luego de la incubación del compuesto, las células se lavaron una vez con PBS (Mg^{++} , Ca^{++}) y se fijaron en 4% de paraformaldehído/PBS durante 1 h a temperatura ambiente. Luego de la fijación, las células se lavaron 3 veces con PBS/0,1% de TritonX-100 (PBST), y después se bloquearon con 5% de leche descremada/PBST, por 1-2 h. Se agregaron 50 μ L por pocillo de anticuerpo primario (anti-fosfo-ERK1/2 de conejo) en una relación 1:500 en 5% de leche descremada/PBST y se incubaron toda la noche a 4 °C. Las células se lavaron cuatro veces con 100 μ l de solución amortiguadora de lavado DELFIA y se agregaron 50 μ L por pocillo de anticuerpo secundario (anticuerpo anti-conejo marcado con DELFIA-EU-N1) en una relación 1:3000 en tampón de ensayo DELFIA y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente en la oscuridad (cubiertos). Las células se lavaron 4 veces con 100 μ l de tampón de lavado DELFIA. Se agregaron 50 μ L por pocillo de solución de potenciación Wallac-DELFIA. Las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 20 min y después se leyeron en el lector Victor3v de Perkin Elmer en el ajuste de Europio (emisión/excitación de 615/340 nM).

30 Se calcularon los valores de CI_{50} empleando los valores del diluyente DMSO como 0% de inhibición y los recuentos de la concentración más alta probada del inhibidor de referencia como 100% de inhibición. Todas las concentraciones junto con el DMSO se hicieron por triplicado. Los valores de CI_{50} obtenidos para los compuestos de la invención se indican en la tabla 2.

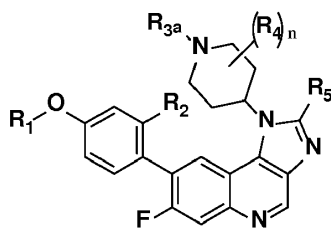
35 Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en este documento tienen únicamente fines ilustrativos y que los expertos en la materia sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos y que se deben incluir en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Descripción breve de los dibujos

5 La figura 1 muestra el patrón de XRPD para la forma A de la forma libre de 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

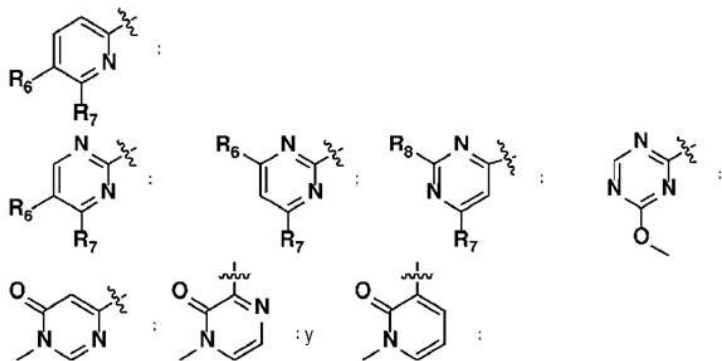


I

en donde

n se elige entre 0, 1, 2 y 3;

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo; cada R₄ se elige independientemente entre hidrógeno, halo, metilo e hidroxi-metilo; y opcionalmente dos grupos R₄ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman -(CH₂)₂₋₃;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno, metoxi y halo;

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y

R₈ es ciano;

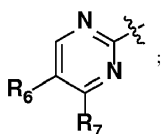
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde

n se elige entre 0 o 1;

R₁ se elige entre:



R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;

cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroximetilo;
 R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;
 R₆ se elige entre hidrógeno y halo; y
 R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

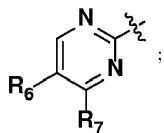
5

3. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,
 en donde

n se elige entre 0 o 1;

R₁ se elige entre:

10



R₂ se elige entre cloro, metilo, hidrógeno, fluoro y metoxi;

15

R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, metil-sulfonilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, carbamoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamido;

cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroximetilo;

20

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

R₆ se elige entre hidrógeno y halo; y

R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo;

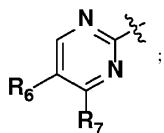
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

4. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1,
 en donde

n se elige entre 0 o 1;

R₁ se elige entre



30

R₂ se elige entre cloro y metoxi;

R_{3a} se elige entre 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propanoilo, 2-fluoropropanoilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, carbamoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxi-propanoilo;

35

cada R₄ se elige independientemente entre halo, metilo e hidroximetilo;

R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;

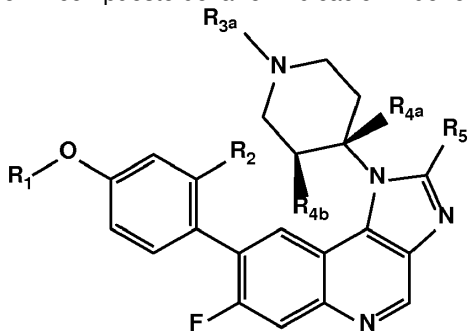
R₆ es hidrógeno; y

R₇ es hidrógeno;

40

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

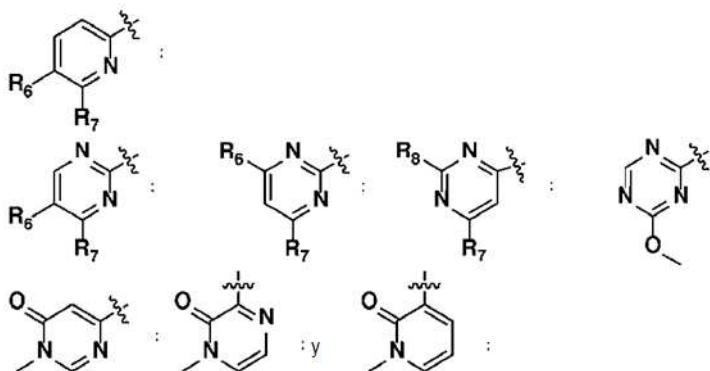
5. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ie:



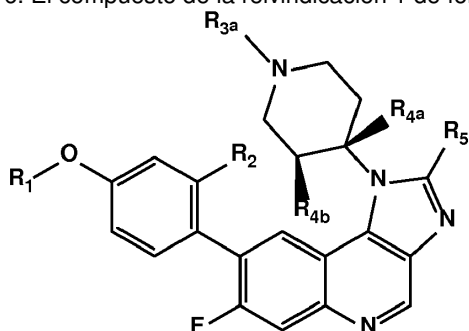
I^e

en donde

R₁ se elige entre



- 5 R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;
 R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxiopropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;
 10 R_{4a} se elige entre hidrógeno y metilo;
 R_{4b} se elige entre hidrógeno y flúor;
 R₅ se elige entre hidrógeno y metilo;
 15 R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro;
 R₇ se elige entre hidrógeno, fluoro, CF₃, CH₂OH, ciclopropilo y metilo; y
 R₈ es ciano;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula le:

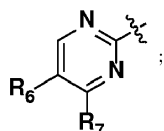


I^e

en donde

R₁ se elige entre

25

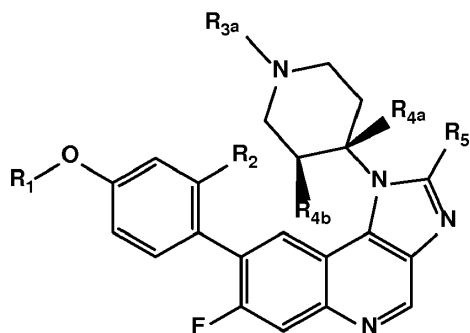


- R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;
 R_{3a} se elige entre ciano-metilo, 3-hidroxi-2-(hidroxi-metil)propanoilo, 2-metoxi-etilo, 2-fluoropropanoilo, (3-metiloxetan-3-il)-metilo, metil-sulfonilo, amino-carbonil-metilo, ciclopropil-sulfonilo, isopropil-sulfonilo, dimetilcarbamoilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, 2-aminoacetilo, oxetan-3-ilmetilo, (S)-2-hidroxi-propanoilo, 2-hidroxi-propanoilo, acetilo, 2-amino-2-oxoetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo, 3-hidroxi-propanoilo y N,N-dimetilsulfonamidilo;
 30 R_{4a} es hidrógeno;
 35 R_{4b} es flúor.

R₅ es metilo;
 R₆ es hidrógeno y fluoro; y
 R₇ se elige entre hidrógeno, CF₃, CH₂OH, y metilo;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

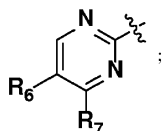
5

7. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ie:



I^e

10 en donde
 R₁ se elige entre



15 R₂ se elige entre cloro, metilo, fluoro y metoxi;
 R_{3a} se elige entre ciano-metilo, metil-sulfonilo, 2-hidroxiacetilo, 2-acetoxiacetilo, 2-metoxiacetilo, (S)-2-hidroxiopropanoilo, acetilo, carbamoilo, (oxetan-2-il)-metanoilo, 2-(sulfooxi)acetilo, 2-fluoroetanoilo y 3-hidroxiopropanoilo;
 20 R_{4a} es hidrógeno;
 R_{4b} es flúor;
 R₅ es metilo;
 R₆ se elige entre hidrógeno y fluoro; y
 R₇ se elige entre hidrógeno, CF₃, CH₂OH, y metilo;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

8. El compuesto de la reivindicación 1, elegido del grupo que consiste en:

- 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 1-((3R,4R)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina;
 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanol;
 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina;
 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ol;
 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina;
 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina;
 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-N,N-dimetilpiperidina-1-sulfonamida;
 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanova;
 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetamida;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 2-(4-(8-(2-cloro-4-(4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)etanol;

- 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ol;
 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)etanol;
 2-(4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)etanol;
 2-(4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)etanol;
 5 1-(4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propan-1-ona;
 10 2-((4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)metil)propano-1,3-diol;
 1-(4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 15 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-(oxetan-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 20 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 25 4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 (S)-1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 30 (S)-1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
 2-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanol;
 4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida;
 35 4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida;
 2-amino-1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanona;
 2-amino-1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)etanona;
 40 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona;
 (R)-1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;
 45 (S)-1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-fluoropropan-1-ona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-((6-(hidroximetil)piridin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida;
 50 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-fluoropirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-((6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 55 1-(4-(8-(2-cloro-4-((5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 Acetato de 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetilo;
 8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-1-((3S,4S)-3-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina;
 60 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;
 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-metoxietanona;
 65 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietaanona;

- 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-ciclopropilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 2-((3R,4R)-4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetoniitrilo;
- 5 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetoniitrilo;
 4-(3-cloro-4-(1-(1-(cianometil)piperidin-4-il)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-6-metilpirimidina-2-carbonitrilo;
 2-(4-(8-(2-cloro-4-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetoniitrilo;
- 10 2-((3R,4R)-3-fluoro-4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetoniitrilo;
 2-((3S,4S)-3-fluoro-4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetoniitrilo;
- 15 3-(3-cloro-4-(7-fluoro-1-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida;
 4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida;
- 20 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metoxi-6-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-metoxietanona;
 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
- 25 6-(3-cloro-4-(7-fluoro-1-(1-(2-hidroxiacetil)-4-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona;
 4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 1-(4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
- 30 6-(3-cloro-4-(7-fluoro-1-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona;
 4-(8-(2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
- 35 4-(8-(2-cloro-4-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(8-(2-cloro-4-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)oxi)fenil)-7-fluoro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida;
 4-(7-fluoro-2-metil-8-(2-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
- 40 1-(4-(7-fluoro-2-metil-8-(2-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 1-(4-(7-fluoro-2-metil-8-(4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida;
- 45 4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida;
 (S)-3-(3-cloro-4-(7-fluoro-1-(1-(2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il)fenoxi)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;
 4-(8-(2-cloro-4-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidina-1-carboxamida;
- 50 1-(4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 2-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)acetoniitrilo;
 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetoniitrilo;
- 55 ((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)oxetan-2-il)metanona;
 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((5-fluoro-4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 1-((3S,4S)-3-fluoro-4-(7-fluoro-8-(2-metoxi-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
- 60 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-(hidroximetil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
 1-((3S,4S)-3-fluoro-4-(7-fluoro-2-metil-8-(2-metil-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;
- 65 Sulfato de hidrógeno de 2-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetilo;

1-((3S,4S)-3-fluoro-4-(7-fluoro-8-(2-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona;

1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)etanona;

5 (3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxamida;

(S)-1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

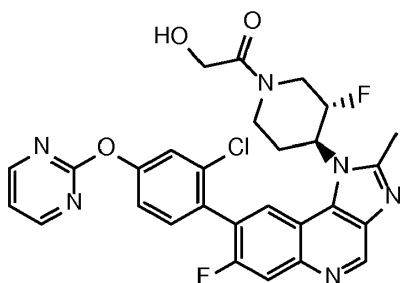
1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-fluoroetanona;

10 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-fluoroetanona;

1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona; y

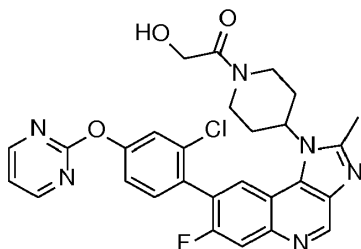
15 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-metoxi-1,3,5-triazin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona:



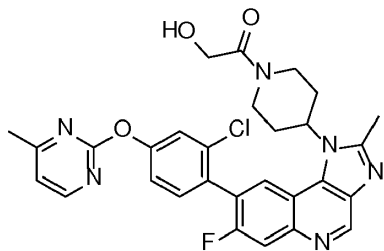
20 ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona:



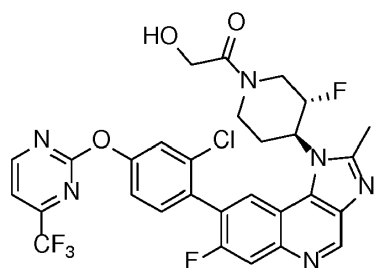
25 ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(4-(8-(2-cloro-4-((4-metilpirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona:



30 ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietanona:



; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 13. El compuesto de la reivindicación 1 que es una forma cristalina de 1-((3S,4S)-4-(8-(2-cloro-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-7-fluoro-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-3-fluoropiperidin-1-il)-2-hidroxi-etanona, en donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferentemente cinco, muy preferentemente todos los picos siguientes en un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 7,3, 18,1, 18,8, 19,6, 21,2 y 22,6, ±0,1.
- 10 14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 13, y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. Una combinación que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 13, y uno o más agentes terapéuticamente activos.
- 20 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 13, para usar como un medicamento.
- 25 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 13, para usar en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediados por la actividad de MEK en donde el trastorno o la enfermedad que son mediados por la actividad de MEK se elige entre carcinoma de ovario, cáncer de riñón, cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos elegidos entre rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing; en particular melanoma, cáncer pancreático, de colon, de pulmón, de riñón y de ovario.
- 30 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, para utilizar en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad que son mediados por la actividad de MEK, en donde el trastorno o la enfermedad que son mediados por la actividad de MEK se eligen entre carcinoma ovárico, cáncer de riñón, cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos elegidos entre rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial y sarcoma de Ewing; en particular melanoma, cáncer pancreático, de colon, de pulmón, de riñón y de ovario.
- 35

Figura 1: Forma A de la forma libre del compuesto 1A

