

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 578**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2014 PCT/CN2014/075664**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14169843**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2014 E 14785167 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 2986611**

54 Título: **Ciertos inhibidores de proteína quinasas**

30 Prioridad:

**18.04.2013 US 201361813190 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.09.2019**

73 Titular/es:

**SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO.  
LTD (100.0%)  
Room 512, Building A No. 1289 Yishan Road  
Shanghai 200233, CN**

72 Inventor/es:

**WANG, WEIBO;  
ZHAO, XINGDONG;  
YUAN, QUAN;  
SHI, HAILONG;  
TIAN, QIANG;  
LIU, QIHONG;  
ZHOU, ZUWEN;  
WANG, XIANLONG;  
CHEN, ZHIFANG;  
CHEN, LING;  
TAN, HAOHAN;  
FANG, BO;  
JIANG, LIHUA;  
LIU, YANXIN;  
SUN, JING;  
ZENG, FANXIN y  
LI, TONGSHUANG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 724 578 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

Ciertos inhibidores de proteína quinasas

Se proporcionan ciertos compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de estos que pueden inhibir la actividad quinasa de MEK y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación.

Las enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación están atrayendo a la comunidad científica para brindar beneficios terapéuticos. En este sentido, se han realizado esfuerzos para identificar y dirigir mecanismos específicos que desempeñan un papel en la proliferación de las enfermedades.

La proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) es relevante para muchos cánceres. Las MAP quinasas específicamente fosforilan los residuos de serina/treonina de las proteínas, que son activados por una variedad de estímulos externos (por ejemplo, mitógenos y factores de crecimiento) para manifestar sus acciones dentro de la célula. La activación de las MAP quinasas regula muchas funciones de las células con implicaciones fisiológicas como crecimiento celular, supervivencia, apoptosis, diferenciación, proliferación y expresión génica (Pearson, G. et al., *Endocr. Rev.*, 2001, 153-183).

La vía de la MAP quinasa se puede activar cuando un factor de crecimiento se enlaza a su receptor tirosina quinasa. Esta interacción promueve la asociación de RAS con RAF e inicia una cascada de fosforilación a través de MEKs a ERKs. El ERK fosforilado en su translocación al núcleo activa varios factores de transcripción para inducir la expresión de muchos genes necesarios para la supervivencia y proliferación celular (Sebolt, J.S.; Herrera, R. *Nature Rev. Can.* 2004, 937-947).

La proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) es un objetivo terapéutico atractivo porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP quinasas, ERK1 y ERK2. La activación constitutiva de MEK/ERK se encontró en muestras de tumores primarios de páncreas, colon, pulmón, riñón y ovario.

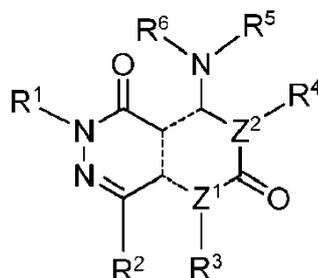
Es más, además de su potencial como agentes antitumorales, los inhibidores de MEK se describen en la técnica por su uso potencial para el tratamiento de enfermedades antiinflamatorias (*Biochem Biophys. Res. Com.*, 2000, 268:647), apoplejía (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304:172) y dolor (*J. Neurosci.* 2002, 22:478, 2002);

Por lo tanto, la vía de transducción de señales MEK-ERK es una vía atractiva para dirigir la intervención terapéutica. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de MEK que tengan al menos una propiedad ventajosa seleccionada de potencia, estabilidad, toxicidad, propiedades farmacodinámicas y propiedades farmacocinéticas como una alternativa para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como el cáncer y la inflamación. A este respecto, se proporciona aquí una clase de inhibidores de MEK.

Divulgación de la invención

La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas.

Se proporciona al menos un compuesto de fórmula (I):



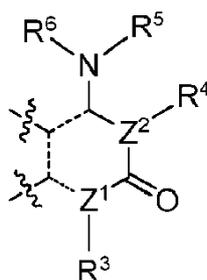
(I)

y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

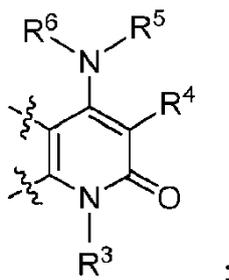
Z<sup>1</sup> es N;

Z<sup>2</sup> es C;

una



unidad estructural es



R<sup>1</sup> se selecciona entre C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>3-10</sub> cicloalquilo,

- 5 en donde C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alqueno y C<sub>3-10</sub> cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre halógeno y OR<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q,

en donde Q es arilo,

- 10 en donde arilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es halógeno;

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de:

- 15 halógeno

N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, y

N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,

cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y C<sub>1-6</sub> alquilo;

cada R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de:

- 20 C<sub>1-6</sub> alquilo, y

C<sub>3-8</sub> cicloalquilo,

o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos de carbono y/o los heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 4-10 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de azufre y nitrógeno; y

m es 0.

- 25 En otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto adicional, se proporciona al menos un compuesto de fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o composiciones farmacéuticas de este, para uso en la modulación de MEK. El método para modular MEK comprende administrar adecuadamente a un sistema o un sujeto que lo necesite, una cantidad

terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este o composiciones farmacéuticas de este, modulando de ese modo dicha MEK.

5 En otro aspecto más, se proporciona al menos un compuesto de fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o sus composiciones farmacéuticas, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento, mejora o prevención de una afección, que responde a la inhibición de MEK. El método para tratar, mejorar o prevenir una afección que responde a la inhibición de MEK comprende adecuadamente administrar a un sistema o sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este o composiciones farmacéuticas de este, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, tratando de ese modo dicha afección.

10 La presente invención hace posible usar al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediada por MEK. En realizaciones particulares, los compuestos de la divulgación se pueden usar solos o en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar una afección mediada por MEK, en donde dicha afección es una enfermedad autoinmune, una enfermedad de trasplante, una enfermedad infecciosa o un trastorno de proliferación celular.

15 Además, se proporciona al menos un compuesto de fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o composiciones farmacéuticas de este, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular. El método para tratar un trastorno de proliferación celular comprende adecuadamente administrar a un sistema o sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este o composiciones farmacéuticas de este, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, tratando de ese modo dicha condición.

20 La presente invención hace posible usar al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno de proliferación celular. En ejemplos particulares, los compuestos de la divulgación se pueden usar solos o en combinación con un agente quimioterapéutico para tratar un trastorno de proliferación celular, que incluye pero no se limita a, linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, riñón, próstata, colorrectal, tiroideo, ovárico, pancreático, neuronal, pulmonar, uterino o gastrointestinal.

25 En el método o métodos anteriores para usar los compuestos de la divulgación, al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a un sistema que comprende células o tejidos, o a un sujeto mamífero tal como un sujeto humano o animal.

30 Como se usa aquí, las siguientes definiciones son aplicables.

El término "alquilo" se refiere a ambos grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "alquilo" se refiere a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo. Por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como en "C<sub>1-6</sub> alquilo" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5  
35 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "C<sub>1-8</sub> alquilo" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo.

El término "haloalquilo" se refiere a ambos grupos de hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono y que están sustituidos con al menos un halógeno seleccionado independientemente entre flúor, cloro, bromo y yodo. A menos que se especifique lo contrario,  
40 "haloalquilo" se refiere a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo. Por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como en "C<sub>1-4</sub> haloalquilo", se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3 o 4 carbonos en una disposición lineal o ramificada y que están sustituidos con al menos un halógeno seleccionado independientemente de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo cíclico alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquilo" se refiere a C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo. Por ejemplo,  
45 "cicloalquilo" incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. En algunas realizaciones, está presente un doble enlace carbono a carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro dobles enlaces no aromáticos carbono-carbono. Por lo tanto, "C<sub>2-6</sub> alquenilo" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquenilo sustituido.  
50

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. En algunas realizaciones, pueden estar presentes hasta tres enlaces triples carbono-carbono. Por lo tanto, "C<sub>2-6</sub> alquinilo" significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo y 3-metilbutinilo. La porción  
55

lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener enlaces triples y puede estar sustituida si se indica un grupo alquinilo sustituido.

5 El término "arilo" abarca: anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina; y sistemas de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. En los casos donde el sustituyente arilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo es no aromático, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático.

10 Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, siempre que el punto de unión esté en el anillo carbocíclico aromático. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-il" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Aril, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, que se define por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define aquí.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo" se refiere a

20 anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 8 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos de anillo restantes siendo carbono;

anillos bicíclicos de 8 a 12 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos restantes del anillo siendo carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y

25 anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos restantes del anillo siendo carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

30 Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1.

35 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (como se enumeran desde la posición de enlace asignada prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 1-pirazolilo, 2,3-pirazolilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizínilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina.

Los grupos heteroarilo adicionales incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo. Como en la definición de heterociclo a continuación, también se entiende que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno.

40 Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca ni se superpone con arilo como se definió anteriormente.

45 En los casos donde el sustituyente heteroarilo es bicíclico o tricíclico y al menos un anillo no es aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o a través del anillo que contiene heteroátomo, respectivamente.

50 El término "heterociclo" (y sus variaciones, como "heterocíclico" o "heterociclilo") se refiere ampliamente a un solo anillo alifático, generalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. "Heterociclo" también se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S fusionados con un anillo aromático carbocíclico de 5 y 6 miembros, siempre que el punto de unión esté en el anillo heterocíclico. Los anillos pueden estar saturados o tener uno o más enlaces dobles (es decir, parcialmente insaturados). El heterociclo puede ser sustituido por oxo. El punto de la unión puede ser carbono o heteroátomo en el anillo heterocíclico, siempre que la unión dé como resultado la creación de una estructura estable. Cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se entiende

que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, siempre que se obtenga una estructura química estable. El heterociclo no se superpone con el heteroarilo.

Los heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo (como se enumeran desde la posición de unión asignada prioridad 1), 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en donde se asigna prioridad 1 al oxígeno). El heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con una o más unidades estructurales oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

Como se usa aquí, "heterocicliclialquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterociclilo. Cuando se usa en la frase "heterociclicl-C<sub>1-6</sub> alquilo", el término "C<sub>1-6</sub>" se refiere a la porción alquilo de la unidad estructural y no describe el número de átomos en la porción heterociclilo de la unidad estructural.

Para evitar dudas, se hace referencia, por ejemplo, a la sustitución de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y/o heteroarilo que se refiere a la sustitución de cada uno de esos grupos individualmente, así como a las sustituciones de combinaciones de esos grupos. Es decir, si R<sup>1</sup> es arilalquilo, la porción arilo puede estar no sustituida o sustituida con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R<sup>8</sup> y la porción alquilo también puede estar no sustituida o sustituida con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R<sup>7</sup>.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas se pueden seleccionar, por ejemplo, de las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio y zinc. Además, por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases inorgánicas pueden seleccionarse de sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en una o más estructuras cristalinas, y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, de sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina y tripropilamina, trometamina.

Cuando el compuesto divulgado aquí es básico, las sales se pueden preparar usando al menos un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, seleccionado de ácidos inorgánicos y orgánicos. Dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, entre acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, nítrico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. En algunas realizaciones, dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, entre ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico.

El término "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que se puede emplear comúnmente para bloquear o proteger una cierta funcionalidad mientras reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo comunes incluyen -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etil, nitroetil y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, vea T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Debe entenderse que los términos "administración de" y/o "administrar" al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable significan proporcionar al menos un compuesto y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables al individuo en necesidad de tratamiento reconocida.

El término "cantidad efectiva" significa la cantidad de al menos un compuesto y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

El término "composición", como se usa aquí, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación con una

- composición farmacéutica pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que forman el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes o de la disociación de uno o más de los ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.
- El término "farmacéuticamente aceptable" significa compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es inaceptablemente perjudicial para el receptor de esta.
- En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo o ciclopropilo, cada uno está independientemente sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente, como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de halógeno y OR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y C<sub>1-6</sub> alquilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo o ciclopropilo, cada uno está independientemente sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente, como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de halógeno y OR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,3-dihidroxipropilo, o 2-metilxoietilo.
- En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q, en donde m es 0, y Q es fenilo que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R<sup>8</sup> en donde R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)OR<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son como se describió anteriormente.
- En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q, en donde m es 0, y Q es fenilo que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R<sup>8</sup> en donde R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> es hidrógeno o metilo y R<sup>b</sup> se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.
- En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q, en donde m es 0, y Q es fenilo que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de R<sup>8</sup> en donde R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>b</sup>, N(R<sup>a</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con los átomos de carbono y/o heteroátomos a los que están unidos forman un Anillo de 5 a 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de azufre y nitrógeno. En algunas realizaciones, Q es fenilo que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de R<sup>8</sup>, en donde R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de 2-oxopirrolidin-1-ilo y 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-ilo.
- En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es metilo.
- En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es flúor o cloro.
- En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q, en donde m es 0 y Q es fenilo que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente, tal como uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionado de halógeno.
- En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es 2-fluoro-4-yodofenilo o 4-bromo-2-fluorofenilo.
- También se proporciona al menos un compuesto, seleccionado de:
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propionamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,

- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- 5 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propionamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida,
- 10 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida,
- 15 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- 20 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-6-propil-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-(2-methoxyetil)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-6-(2-fluoroetil)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- 25 *N*-(3-(6-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- 30 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- 35 *N*-(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- 40 *N*-(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propionamida,
- 45 *N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino))-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida,

- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida,
- 5 *N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- 10 *N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida,
- N*-(3-(6-alil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(6-alil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- 15 *N*-(3-(6-alil-3-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(3-cloro-6-(2,3-dihidroxiopropil)-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- 20 *N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propionamida,
- N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida,
- 25 *N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida,
- 30 *N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilmetanosulfonamida,
- 35 *N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilpropano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilciclopropanosulfonamida,
- 40 *N*-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilmetanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilpropano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilciclopropanosulfonamida,
- 45 6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-8-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1*H*,6*H*)-diona,

3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-8-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1*H*,6*H*)-diona,

6-ciclopropil-8-(3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metilpirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1*H*,6*H*)-diona, y

5 8-(3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetilpirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1*H*,6*H*)-diona.

Se observa que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

10 En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores. En una variación particular, la composición es una formulación sólida adaptada para administración oral. En otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para administración oral. En aún otra variación particular, la composición es un comprimido. En todavía otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

15 En otro de sus aspectos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, en donde la composición está adaptada para la administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste en oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, por inhalación, vaginal, intraocular, por vía local (por ejemplo, por catéter o cánula intraluminal), subcutánea, intraadiposa, intraarticular e intratecalmente.

20 La presente divulgación se puede poner en práctica usando un kit que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado de enfermedad para el cual se va a administrar la composición, información de almacenamiento para la composición, información de dosificación e instrucciones sobre cómo administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

25 La presente divulgación se puede poner en práctica usando un artículo de fabricación que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; y materiales de embalaje. En una variación, el material de embalaje comprende un recipiente para alojar el compuesto. En una variación particular, el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado de enfermedad para el cual se va a administrar el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones sobre cómo administrar el compuesto. En otra variación, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

30 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método terapéutico que comprende administrar a un sujeto un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

35 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para inhibir una proteína quinasa activada por mitógeno que comprende poner en contacto el MEK con un compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

40 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para inhibir una proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) que comprende causar que un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones esté presente en un sujeto para inhibir el MEK in vivo.

45 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para inhibir la proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte in vivo a un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe el MEK in vivo, siendo el segundo compuesto un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

50 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, un método que comprende provocar que un compuesto de una cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones estén presentes en un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz para el estado de enfermedad.

La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método que comprende administrar un

compuesto de una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores a un sujeto, en donde el compuesto está presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz para el estado de la enfermedad.

5 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte in vivo en un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la MEK in vivo. Se observa que los compuestos de la presente invención pueden ser el primer o el segundo compuesto.

10 En una variación de cada uno de los métodos anteriores, el estado de la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos hiperproliferativos cancerosos (por ejemplo, cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, ovario, próstata, colorrectal, epidermoide, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides); trastornos hiperproliferativos no cancerosos (por ejemplo, hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis e hipertrofia prostática benigna (BPH)); pancreatitis; enfermedad del riñón; dolor; prevención de la implantación de blastocitos; tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria aguda y crónica, como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel como psoriasis, eczema y escleroderma, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide); asma; quimiotaxis de neutrófilos (por ejemplo, lesión por reperfusión en infarto de miocardio y accidente cerebrovascular y artritis inflamatoria); shock séptico; enfermedades mediadas por células T donde la supresión inmunitaria sería valiosa (por ejemplo, la prevención del rechazo de trasplantes de órganos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, esclerosis múltiple y artritis reumatoide); aterosclerosis; inhibición de las respuestas de queratinocitos a los cócteles de factores de crecimiento; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y otras enfermedades.

25 En otra variación de cada uno de los métodos anteriores, la proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) es MEK1. En otra variación más de cada uno de los métodos anteriores, la proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) es MEK2.

30 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para inhibir una Quinasa Extracelular Regulada (ERK) que comprende poner en contacto el ERK con un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para inhibir la Quinasa Extracelular Regulada (ERK) que comprende provocar que un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores estén presentes en un sujeto para inhibir la ERK in vivo.

35 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para inhibir la Quinasa Extracelular Regulada (ERK) que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte in vivo en un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe la ERK in vivo, siendo el segundo compuesto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

En una variación de los métodos anteriores, la quinasa regulada extracelular (ERK) es ERK 1. En otra variación de los métodos anteriores, la quinasa extracelular regulada (ERK) es ERK2.

40 La presente divulgación se puede poner en práctica en un método para tratar un estado de enfermedad para el cual una mutación en el gen Mek contribuye a la patología y/o la sintomatología del estado de enfermedad, incluidos, por ejemplo, melanomas, cáncer de pulmón, cáncer de colon y otros tipos de tumores.

45 En todavía otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores y variaciones para uso como un medicamento. En otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para uso como un medicamento para inhibir una proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK).

50 En uno de sus aspectos adicionales, la presente invención se relaciona con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores para su uso como un medicamento para tratar un estado de enfermedad para el cual una proteína activada por mitógeno/quinasa regulada por señal extracelular (MEK) posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico.

#### Administración y composiciones farmacéuticas

55 En general, los compuestos de la divulgación se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, para el tratamiento de

enfermedades neoplásicas y trastornos del sistema inmunitario, la dosificación requerida también variará dependiendo del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

En general, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg por peso corporal, o particularmente, de aproximadamente 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo, humanos, pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2.000 mg, o más particularmente, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de ca. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional; por ejemplo, enteralmente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas; por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o suspensiones; o por vía tópica, por ejemplo, en forma de lociones, geles, pomadas o cremas, o en forma nasal o de supositorio.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente divulgación en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable pueden fabricarse de una manera convencional mediante procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de manera convencional mezclando con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son soluciones del ingrediente activo, que incluyen suspensiones o dispersiones, tales como soluciones acuosas isotónicas. En el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo solo o junto con un portador tal como manitol, pueden prepararse dispersiones o suspensiones antes del uso. Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes como el ácido ascórbico o microbicidas, como el ácido sórbico o el ácido benzoico. Las soluciones o suspensiones pueden comprender además agentes que aumentan la viscosidad, incluidos, pero sin limitarse a, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, dextrano, polivinilpirrolidona, gelatinas o solubilizantes, por ejemplo, Tween 80 (monooleato de polioxietileno(20)sorbitano).

Las suspensiones en aceite pueden comprender como componente de aceite los aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos habituales para fines de inyección. Los ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos líquidos que contienen como el componente ácido un ácido graso de cadena larga que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, o en algunas realizaciones, de 12 a 22 átomos de carbono. Los ésteres líquidos de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico o ácidos insaturados correspondientes, por ejemplo ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúcido, ácido brassídico y ácido linoleico, y si se desea, pueden contener antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, 3-caroteno o 3,5-di-tert-butil-hidroxitolueno. El componente alcohólico de estos ésteres de ácidos grasos puede tener seis átomos de carbono y puede ser monovalente o polivalente, por ejemplo, un alcohol mono, di o trivalente. Los componentes de alcohol adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, propanol, butanol o pentanol o sus isómeros; glicol y glicerol.

Otros ésteres de ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, LABRAFIL® M 2375 (glicerol de polioxietileno), LABRAFIL® M 1944 CS (glicéridos poliglicolizados insaturados preparados por alcoholisis de aceite de fruto de albaricoque y que comprenden gliceridos y éster de polietilenglicol), LABRASOL™ (glicéridos poliglicolizados saturados preparados por alcoholisis de TCM y que comprende glicéridos y éster de polietilenglicol; todos disponibles en GaKefosse, Francia) y/o MIGLYOL® 812 (triglicéridos de ácidos grasos saturados de longitud de cadena C8 a C12) de Hüls AG, Alemania), y aceites vegetales como el aceite de semilla de algodón, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de cacahuete.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con uno o más portadores sólidos, y si se desea, granular una mezcla resultante y procesar la mezcla o los gránulos mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.

Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes de relleno, como azúcares, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o fosfato de hidrógeno de calcio, y también aglomerantes, como almidones, por ejemplo, almidón de maíz, trigo, arroz o patata, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegradores, tales como los almidones mencionados anteriormente, almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, ácido algínico o una sal de este, tal como alginato de sodio. Los excipientes adicionales incluyen

acondicionadores de flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de estos, tales como estearato de magnesio o calcio o polietilenglicol o derivados de estos.

5 Los núcleos de los comprimidos se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados, opcionalmente entéricos, mediante el uso de, inter alia, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arable, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, con fines de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral también pueden incluir cápsulas duras que comprenden gelatina o cápsulas blandas selladas que comprenden gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con agentes de relleno, como almidón de maíz, aglomerantes y/o deslizantes, como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizadores. En cápsulas blandas, el ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en excipientes líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos o ésteres de ácidos grasos de etileno o propilenglicol, a los cuales también se puede añadir estabilizadores y detergentes, por ejemplo, del tipo de éster de ácido graso polioxitileno sorbitano.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que comprenden una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos parafínicos, polietilenglicoles o alcanoles superiores.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral pueden comprender soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo, de una sal soluble en agua, o suspensiones de inyección acuosas que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano y, si se desea, estabilizadores. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, también puede estar en forma de un liofilizado y puede prepararse en una solución antes de la administración parenteral mediante la adición de disolventes adecuados. Las soluciones tales como las que se usan, por ejemplo, para la administración parenteral también se pueden emplear como soluciones de infusión. La fabricación de preparaciones inyectables se realiza generalmente bajo condiciones estériles, como lo es el llenado, por ejemplo, en ampollas o viales, y el sellado de los recipientes.

25 Los compuestos de la divulgación pueden administrarse como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos útiles contra enfermedades neoplásicas o útiles en regímenes inmunomoduladores. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden usar de acuerdo con la divulgación en combinación con composiciones farmacéuticas eficaces en diversas enfermedades como se describe anteriormente, por ejemplo, con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, fludarabina, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, vincristina, vinblastina, etopósido, irinotecán, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicina, gefitinib o imatinib; o también con ciclosporinas, rapamicinas, ascomicinas o sus análogos inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, sirolimus o everolimus, corticosteroides, por ejemplo, prednisona, ciclofosfamida, azatiopreno, metotrexato, sales de oro, sulfasalazina, antimaláricos, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato, mofetilo, 15-deoxiespergualina, anticuerpos monoclonales inmunosupresivos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, 30 CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 o sus ligandos, u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, CTLA41g.

35 La divulgación también proporciona una combinación farmacéutica, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la divulgación como se divulga aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

### Ejemplos

40 Se pueden desarrollar diversos métodos para sintetizar al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este. En los ejemplos se proporcionan métodos representativos para sintetizar el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este. Sin embargo, se observa que el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden sintetizarse mediante otras rutas sintéticas que otros pueden idear.

45 Se reconocerá fácilmente que ciertos compuestos de fórmula (I) tienen átomos con enlaces a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, se pretende que la recitación de un compuesto abarque todos los diferentes estereoisómeros posibles.

El al menos un compuesto de fórmula (I) también se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de base libre de el al menos un compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de el al menos un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de ácido libre de el al menos un compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se exponen en la sección de definiciones de esta solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando sales de los materiales iniciales o intermedios.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de la correspondiente forma de sal de adición de base o sal de adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido puede ser convertida a la base libre correspondiente del mismo mediante el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de fórmula (I) en forma de sal de adición de base se puede convertir en el correspondiente ácido libre de este, por ejemplo, tratando con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los N-óxidos de el al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, los N-óxidos se pueden preparar tratando una forma no oxidada del compuesto de fórmula (I) con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido metacloroperóxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado como el diclorometano) a aproximadamente 0 a 80 °C. Alternativamente, los N-óxidos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir del N-óxido de un material inicial apropiado.

Los compuestos de fórmula (I) en una forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, tratando con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro y similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso y similares) a una temperatura de 0 a 80 °C.

Los derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos por las personas de experiencia ordinaria en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Tal como se usa aquí, los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Diario de la Sociedad Americana de Química o el Diario de Química Biológica. Las abreviaturas estándar de una o tres letras se usan generalmente para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales iniciales se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Por ejemplo, las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y a lo largo de la especificación: g (gramos); mg (miligramos); L (litros); mL (mililitros);  $\mu$ L (microlitros); psi (libras por pulgada cuadrada); M (molar); mM (milimolar); i.v. (intravenoso); Hz (Hercio); MHz (megahercio); mol (moles); mmol (milimoles); RT (temperatura ambiente); min (minutos); h (horas); mp (punto de fusión); TLC (cromatografía de capa fina); Rt (tiempo de retención); RP (fase inversa); MeOH (metanol); i-PrOH (isopropanol); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); DMSO (dimetilsulfóxido); EtOAc (acetato de etilo); DME (1,2-dimetoxietano); DCM (diclorometano); DCE (dicloroetano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMPU (N,N'-dimetilpropileno urea); CDI (1,1-carbonildiimidazol); IBCF (cloroformiato de isobutilo); HOAc (ácido acético); HOSu (N-hidroxisuccinimida); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); Et<sub>2</sub>O (diethyl éter); EDCI (hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); BOC (tert-butiloxycarbonilo); FMOC (9-fluorenilmetoxycarbonilo); DCC (diciclohexilcarbodiimida); CBZ (benciloxycarbonilo); Ac (acetil); atm (atmósfera); TMSE (2-(trimetilsilil)etil); TMS (trimetilsilil); TIPS (triisopropilsilil); TBS (t-butildimetilsilil); DMAP (4-dimetilaminopiridina); Me (metilo); OMe (metoxi); Et (etilo); tBu (tert-butilo); HPLC (cromatografía líquida de alta presión); BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico); TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio); m-CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico).

Las referencias a éter o Et<sub>2</sub>O son a diethyl éter; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron en un Varian Mercury Plus 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y br (amplio).

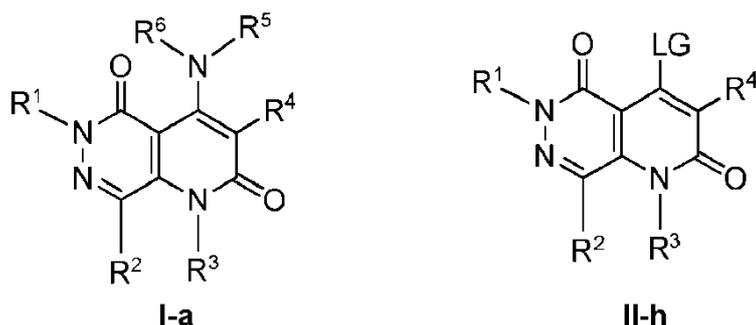
Los espectros de masas de baja resolución (MS) y los datos de pureza del compuesto se adquirieron en un sistema de cuadrupolo simple Shimadzu LC/MS equipado con una fuente de ionización por electroaspersión (ESI), detector de UV (220 y 254 nm) y detector de dispersión de luz evaporativa (ELSD). La cromatografía en capa fina se realizó en

placas de gel de sílice E. Merck (60F-254) de 0,25 mm, visualizadas con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5%, solución de ninhidrina o p-anisaldehído. La cromatografía en columna instantánea se realizó en gel de sílice (malla 230-400, Merck).

Esquemas sintéticos

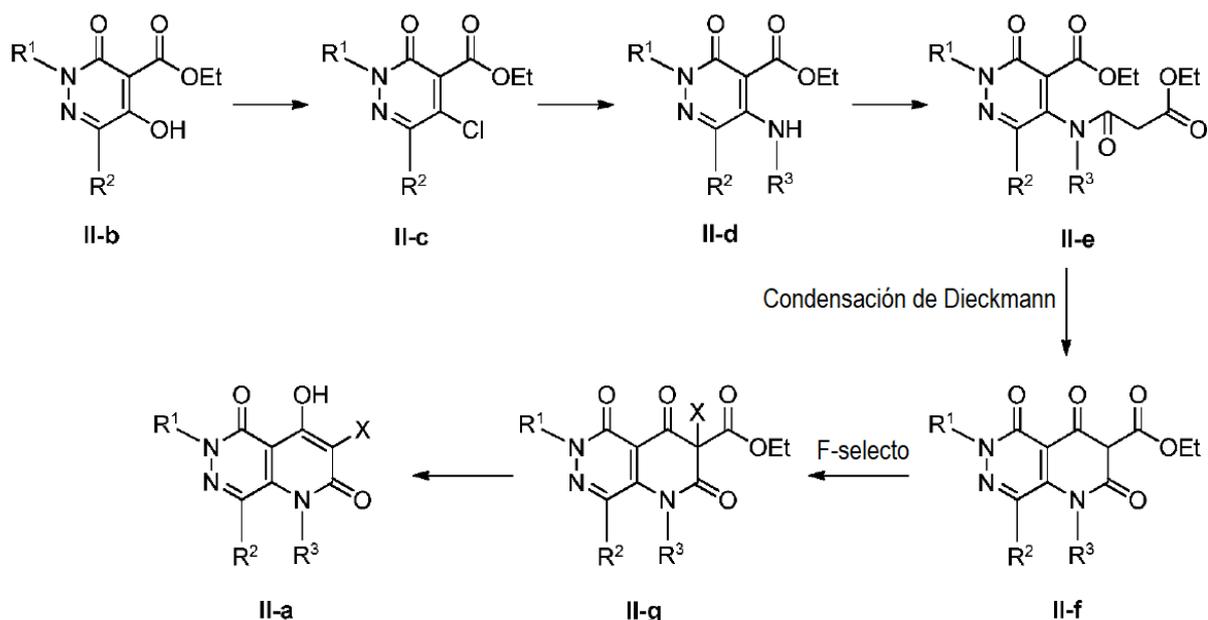
- 5 Los métodos sintéticos para preparar los compuestos de la presente invención se ilustran en los siguientes esquemas y ejemplos. Los materiales iniciales están disponibles comercialmente o pueden fabricarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra aquí.

- 10 Los compuestos de fórmula I-a en la presente invención pueden prepararse a partir de intermedios como los de fórmula II-h, en donde LG es un grupo saliente tal como halógeno u OTf que puede estar sustituido con una amina apropiada bajo las condiciones de reacción conocidas en la técnica para dar los compuestos correspondientes de fórmula I-a.



- 15 La preparación de estos intermedios se describe en los siguientes esquemas, en donde X es un halógeno tal como Cl o F. Los compuestos de fórmula II-a se pueden preparar como se ilustra en el esquema 1. La piridazinona II-b se preparó usando el método descrito en Douglas E. Murphy, et al., Tetrahedron Lett., 2008, 49, 811. La reacción de piridazinona II-b con un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo, seguida de la sustitución del cloruro resultante con alquil amina, proporciona la amina II-d. La acilación de II-d con un cloruro de etil malonilo apropiadamente sustituido en un disolvente polar tal como acetonitrilo conduce a II-e. La condensación de Dieckmann de II-e en presencia de una base tal como NaOEt da el éster beta cetona II-f. El tratamiento de II-f con un agente halogenante seguido de descarboxilación bajo una condición tal como 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> proporciona el intermedio II-a.

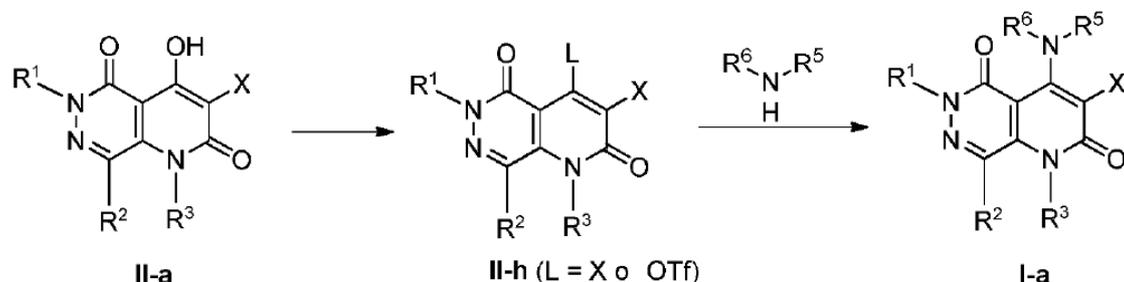
ESQUEMA 1



- 20 Los compuestos de fórmula I-a pueden prepararse a partir de II-h como se ilustra en el esquema 2. La sulfonilación del intermedio II-a con un agente como el anhídrido de sulfonilo o el cloruro de sulfonilo proporciona el éster de

sulfonato II-h. La sustitución del éster de sulfonato resultante con amina en un disolvente como el tolueno proporciona I-a.

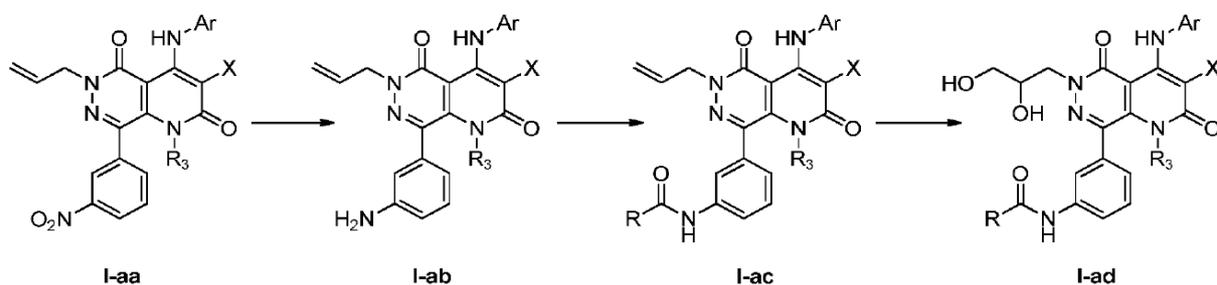
Esquema 2



5 Se pueden necesitar modificaciones adicionales dependiendo de las funcionalidades de los sustituyentes, como R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>.

Uno de estos casos se ilustra en el esquema 3. La reducción del grupo nitro en I-aa con un reactivo reductor como SnCl<sub>2</sub> proporciona anilina I-ab, la reacción de anilina I-ab con cloruro de acilo conduce a la amida I-ac, dihidroxilación del grupo alilo en I-ac da diol I-ad.

Esquema 3



10 En algunos casos, el orden de llevar a cabo los esquemas de reacción anteriores se puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención se entienda mejor. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

Preparación de los intermedios.

15 Intermedio A

ácido 2-(3-nitrofenil)-2-oxoacético (A-1)

A una solución de ácido 2-oxo-2-fenilacético (50,0 g, 0,33 mol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (400 mL) se le añadió KNO<sub>3</sub> (40,4 g, 0,4 mol) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (1,6 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título A-1 como producto crudo (63,1 g, 97%).

2- (3-nitrofenil)-2-oxoacetato de metilo (A-2)

A una solución de ácido 2-(3-nitrofenil)-2-oxoacético (A-1) (60,0 g, 30,8 mmol) en DMF (700 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112 g, 81,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió gota a gota yodometano (100 ml, 150,4 mmol). Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se

filtraron y se concentraron in vacuo. La cromatografía instantánea (PE:acetato de etilo= 10:1) del residuo dio el compuesto del título A-2 (44 g, 68%).

### 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (A-3)

Este reactivo se preparó de acuerdo con el método descrito en la literatura: E. J. Med. Chem. 2008, 43:584.

### 5 3-(2-(2-etoxi-1-(3-nitrofenil)-2-oxoetilideno)hidrazinil)-3-oxopropanoato de etilo (A-4)

A una solución de 2-(3-nitrofenil)-2-oxoacetato de metilo (A-2) (10,0 g, 47,9 mmol) y 3-hidrazinil-3-oxopropanoato de etilo (A-3) (7,00 g, 47,9 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se concentró y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El sólido se filtró y la solución se concentró in vacuo para dar el compuesto del título A-4 (14,7 g, mezcla de E/Z), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 352 [M+1]<sup>+</sup>.

### 10 5-hidroxi-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-5)

A una solución de 3-(2-(2-etoxi-1-(3-nitrofenil)-2-oxoetilideno)hidrazinil)-3-oxopropanoato de etilo (A-4) (14,7 g, 43,6 mmol) en DMF (80 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,60 g, 26,2 mmol). Después de agitarse a 80 °C durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 3 N (300 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el A-5 (13,4 g, dos etapas 91%). MS-ESI (m/z): 306 [M+1]<sup>+</sup>.

### 20 5-hidroxi-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-6)

A una solución de 5-hidroxi-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-5) (8,00 g, 26,1 mmol) en DMF (150 ml) NaH (2,10 g, 52,2 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se enfrió a -10 °C, se añadió gota a gota yodometano (1,70 ml, 27,4 mmol) durante 10 minutos. La temperatura de reacción se calentó lentamente hasta 10 °C. Después de agitarse a la misma temperatura durante 1 hora, la mezcla se acidificó con HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron in vacuo para dar A-6 (8,80 g, 99%) como un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 320 [M+1]<sup>+</sup>.

### 25 5-cloro-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-7)

A una solución de 5-hidroxi-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-6) (8,80 g, 27,5 mmol) en DCM (150 ml) se agregó cloruro de oxalilo (23,6 ml, 27,5 mmol) y DMF (10 µl). La mezcla se agitó a 30-40 °C durante 4 horas. La solución se concentró in vacuo para dar el compuesto del título A-7 (9,50 g, 100%), MS-ESI (m/z): 338 [M+1]<sup>+</sup>.

### 30 2-metil-5-(Metilamino)-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-8)

A una solución de 5-cloro-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-7) (9,50 g, 27,5 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C se agregaron 50 mL de MeNH<sub>2</sub>/EtOH (25-30%) gota a gota. Después de agitarse a 0 °C a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título A-8 (9,20 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 333 [M+1]<sup>+</sup>.

### 40 5-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-9)

A una solución de 2-metil-5-(metilamino)-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-8) (9,0 g, 27 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (120 ml) se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (11 ml). Luego la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró in vacuo. La cromatografía instantánea (PE: acetato de etilo= 4:1, luego DCM:MeOH= 10:1) del residuo dio el compuesto del título A-9 (9,4 g). MS-ESI (m/z): 447 [M+1]<sup>+</sup>.

### 45 1,6-dimetil-8-(3-nitrofenil)-2,4,5-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirido[3,2-d]piridazin-3-carboxilato de etilo (A-10)

A una solución de 5-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-2-metil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-9) (9,4 g, 21 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió MeONa (2,3 g, 43 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se concentró in vacuo, el residuo se acidificó con HCl 1 N a pH 4-5 y se extrajo con EtOAc (300 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título A-10 (6,9 g, 82%). MS-ESI (m/z): 401 [M+1]<sup>+</sup>.

### 50 3-fluoro-1,6-dimetil-8-(3-nitrofenil)-2,4,5-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirido[3,2-d]piridazin-3-carboxilato de etilo (A-11)

A una solución de 1,6-dimetil-8-(3-nitrofenil)-2,4,5-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirido [3,2-d]piridazin-3-carboxilato de etilo (A-10) (4,0 g, 10 mmol) y acetato de sodio (1,64 g, 20 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (350 mL) se añadió Selectfluor

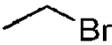
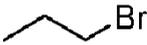
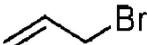
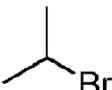
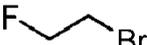
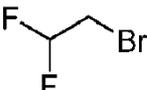
(3,72 g, 10,5 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C durante 3 horas, la mezcla se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílica, eluyendo con DCM al 25% en PE y luego con THF al 25% en DCM para dar el compuesto del título A-11 (4,18 g). MS-ESI (m/z): 419 [M+1]<sup>+</sup>.

3-Fluoro-4-hidroxi-1,6-dimetil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (Intermedio A)

- 5 A una solución de 3-fluoro-1,6-dimetil-8-(3-nitrofenil)-2,4,5-trioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirido[3,2-d]piridazin-3-carboxilato de etilo crudo A-11 (5,3 g) en THF (200 ml) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N (200 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse a 90 °C durante 5 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró in vacuo y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y a  
10 [M+1]<sup>+</sup>.

Los intermedios B-H enumerados en la Tabla 1 se prepararon siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos para el intermedio A sustituyendo el yoduro de metilo con el correspondiente haluro de alquilo indicado en la tabla.

Tabla 1

RX	Intermedio	Datos
	B	MS-ESI (m/z): 361,0 [M+1] <sup>+</sup>
	C	MS-ESI (m/z): 375,0 [M+1] <sup>+</sup>
	D	MS-ESI (m/z): 373,0 [M+1] <sup>+</sup>
	E	MS-ESI (m/z): 375,0 [M+1] <sup>+</sup>
	F	MS-ESI (m/z): 379,0 [M+1] <sup>+</sup>
	G	MS-ESI (m/z): 397,0 [M+1] <sup>+</sup>
	H	MS-ESI (m/z): 391,0 [M+1] <sup>+</sup>

15

Intermedio I

5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (I-1)

- A una solución de 5-hidroxi-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (A-5) (9,40 g, 30,7 mmol) en DCM (60 ml) se añadió cloruro de oxalilo (26 ml, 307,2 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de 3  
20 gotas de DMF. Después de agitarse a 35 °C durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró in vacuo para dar I-1 (9,1 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 324,0 [M+1]<sup>+</sup>.

5-cloro-2-ciclopropil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (I-2)

- A una suspensión de 5-cloro-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (I-1) (9,10 g, 28,1 mmol), ácido ciclopropilborónico (4,83 g, 56,2 mmol), 2,2'-bipiridina (5,26 g, 70,2 mmol), carbonato de sodio (7,44 g, 33,7  
25 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (100 ml) se añadió diacetoxicobre (6,74 g, 33,7 mmol) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Después de agitarse a 70 °C durante 2 días, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se

concentraron in vacuo. La cromatografía instantánea (sílica, hexano:acetato de etilo = 3:1) del residuo dio el compuesto del título 1-2, (1,94 g). MS-ESI (m/z): 364,0 [M+1]<sup>+</sup>.

2-ciclopropil-5-(Metilamino)-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (I-3)

- 5 A una solución de 5-cloro-2-ciclopropil-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (1-2) (1,9 g) en DCM (18 ml) se añadió una solución de MeNH<sub>2</sub> (10 ml, 27-32%) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título crudo I-3 (1,53 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 359,0 [M+1]<sup>+</sup>.

6-Ciclopropil-3-fluoro-4-hidroxi-1-metil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (Intermedio I)

- 10 El intermedio I se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el intermedio A sustituyendo A-8 con I-3.

Intermedio J

2-alil-5-(metilamino)-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (J-1)

- 15 El intermedio J-1 se preparó siguiendo esencialmente el mismo procedimiento como el descrito para el intermedio A-8 sustituyendo el yoduro de metilo por bromuro de alilo.

2-alil-5-(2-cloro-N-metilacetamido)-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (J-2)

- 20 Una solución de 2-alil-5-(metilamino)-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato (J-1) (1,20 g, 3,35 mmol) en cloruro de cloroacetilo (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego, el exceso de cloruro de cloroacetilo se eliminó in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE/acetona (6:1-4:1) para dar el compuesto del título J-2 (0,63 g). MS-ESI (m/z): 435 [M+1]<sup>+</sup>.

6-Alil-3-cloro-1-metil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-d]piridazin-2,4,5(1H,3H,6H)-triona (Intermedio J)

- 25 A una solución de 2-alil-5-(2-cloro-N-metilacetamido)-6-(3-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de etilo (J-2) (0,59 g, 1,36 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió EtONa (92 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se añadió HCl 1 N hasta pH= 1-2. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH= 100:1 para dar el compuesto del título intermedio J (0,40 g). MS-ESI (m/z): 389 [M+1]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1

6-Ciclopropil-3-fluoro-1-metil-8-(3-nitrofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-4-il trifluorometanosulfonato (1a)

- 30 A una solución de 6-ciclopropil-3-fluoro-4-hidroxi-1-metil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (intermedio I) (1,44 g, 3,86 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (55 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (2,70 mL, 7,54 mmol) y 20 µL de NMP. Después de agitarse a 0 °C durante 10 minutos, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,06 g, 3,75 mmol) durante 30 minutos. Después de agitarse a 0 °C a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió gota a gota otra porción de anhídrido trifluorometanosulfónico (1,06 g, 3,75 mmol). El sistema de reacción se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con DCM, THF al 10% en DCM, para dar el compuesto del título 1a (1,84 g). MS-ESI (m/z): 505,0 [M+1]<sup>+</sup>.

6-Ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (1b)

- 40 Una mezcla de 6-ciclopropil-3-fluoro-1-metil-8-(3-nitrofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-4-ilo trifluorometanosulfonato (1a) (1,84 g, 3,64 mmol), 2-fluoro-4-yodoanilina (18,0 g, 75,6 mmol) y tolueno (4 ml) se calentó a 105 °C durante 1,5 horas. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con PE, DCM, THF/DCM (1:100) para dar un producto de 1b (720 mg). MS-ESI (m/z): 592,0 [M+1]<sup>+</sup>.

8-(3-Aminofenil)-6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (1c)

- 45 A una solución de 6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona 1b (720 mg, 1,22 mmol) en THF (20 ml) y se añadió etanol (20 ml) hidrato de cloruro de estaño (1,40 g, 6,08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con amoníaco acuoso al 30%. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se extrajo con DCM. Los extractos se lavaron con amoníaco acuoso al 30%, agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título 1c, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (m/z): 562,0 [M+1]<sup>+</sup>.

50

N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)acetamida (1)

- 5 A una solución de 8-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpirido[2,3-d] piridazin-2,5(1H,6H)-diona (1c) (47 mg, 0,084 mmol) y TEA (300  $\mu$ L, 2,1 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de acetilo (30  $\mu$ L, 0,335 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica, eluyendo con DCM/MeOH (66:1) para dar el compuesto del título 1 (16 mg). MS-ESI (m/z): 604 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

- 10 N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)propionamida (2)

El compuesto del título 2 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de acetilo con cloruro de propionilo. MS-ESI (m/z): 618,0 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3

- 15 N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida (3)

El compuesto del título 3 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de acetilo con cloruro de isobutirilo. MS-ESI (m/z): 632 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4

- 20 N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida (4)

El compuesto del título 4 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de acetilo con cloruro de ciclopropanocarbonilo. MS-ESI (m/z): 630 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5

- 25 N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida (5)

- 30 A una solución de 8-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpirido[2,3-d] piridazin-2,5(1H,6H)-diona 1c (47 mg, 0,084 mmol) en piridina (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (19  $\mu$ L, 0,25 mmol) a 0 °C. Después de agitarse a 0 °C-temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se diluyó con DCM. La solución se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica para dar el compuesto del título 5 (17,2 mg). MS-ESI (m/z): 640,0 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 6

N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida (6)

- 35 El compuesto del título 6 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 5, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo con cloruro de etanosulfonilo. MS-ESI (m/z): 654,0 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 7

N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida (7)

- 40 El compuesto del título 7 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 5, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo con cloruro de propano-2-sulfonilo. MS-ESI (m/z): 668 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 8

N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida (8)

- 45 El compuesto del título 8 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 5, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo con cloruro de ciclopropanosulfonilo. MS-ESI (m/z): 666 [M+1]<sup>+</sup>.

## ES 2 724 578 T3

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos para los Ejemplos 1-8, los compuestos de los Ejemplos 9-35 enumerados en la Tabla 2 se prepararon a partir de los intermedios correspondientes enumerados en la Tabla 1. El nombre y la estructura de los Ejemplos 9-35 se dan a continuación.

Tabla 2

EJEMPLO	NOMBRE	DATOS
9	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)acetamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 606 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
10	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)propionamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 620 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
11	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 634 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
12	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 632 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
13	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 642 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
14	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 656 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
15	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 670 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
16	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 668 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
17	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-6-propil-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 668,0 [ <i>M</i> + <i>H</i> ] <sup>+</sup>
18	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-(2-metoxietil)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 684 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
19	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-(2-fluoroetil)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 672 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
20	<i>N</i> -(3-(6-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 690 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>

ES 2 724 578 T3

EJEMPLO	NOMBRE	DATOS
21	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)acetamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 578 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
22	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 614 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
23	<i>N</i> -(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 640 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
24	<i>N</i> -(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)acetamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 592 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
25	<i>N</i> -(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 628 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
26	<i>N</i> -(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 656 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
27	<i>N</i> -(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 654 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
28	<i>N</i> -(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)acetamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 604 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
29	<i>N</i> -(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)propionamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 618 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
30	<i>N</i> -(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 630 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
31	<i>N</i> -(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 640 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
32	<i>N</i> -(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 654 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
33	<i>N</i> -(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 668 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>
34	<i>N</i> -(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 666 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>

EJEMPLO	NOMBRE	DATOS
35	<i>N</i> -(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3- <i>d</i> ]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida	MS-ESI ( <i>m/z</i> ): 632 [ <i>M</i> +1] <sup>+</sup>

**Ejemplo 36**

*N*-(3-(6-alil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida (36)

- 5 El compuesto del título 36 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 1 sustituyendo el intermedio I con el intermedio D y la 2-fluoro-4-yodoanilina con 4-bromo-2-fluoroanilina.

**Ejemplo 37**

*N*-(3-(6-alil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida (37)

- 10 El compuesto del título 37 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 1 y el ejemplo 5 sustituyendo el intermedio I con el intermedio D y 2-fluoro-4-yodoanilina con 4-bromo-2-fluoroanilina.

**Ejemplo 38**

*N*-(3-(6-alil-3-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida (38)

- 15 6-alil-3-cloro-1-metil-8-(3-nitrofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-4-il-4-metilbencenosulfonato (38a)

A una solución de 6-alil-3-cloro-1-metil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-2,4,5(1H,3H,6H)-triona (intermedio J, 0,100 g, 0,258 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se añadió TsCl (148 mg, 0,774 mmol), TEA (78 mg, 0,774 mmol) y cantidad catalítica de DMAP. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1,5 hora, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con PE:EtOAc= 5:1 y luego a 2:1 para dar el compuesto del título 38a (20 mg). MS-ESI (*m/z*): 543 [*M*+1]<sup>+</sup>.

- 20 6-alil-3-cloro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (38b)

A una solución de 6-alil-3-cloro-1-metil-8-(3-nitrofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-4-il-4-metilbencenosulfonato 38a (20 mg, 0,037 mmol) y la 2-fluoro-4-yodoanilina (8,77 mg, 0,0377 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se añadió NaH al 60% (20 mg). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título 38b (9 mg). MS-ESI (*m/z*): 608 [*M*+1]<sup>+</sup>.

- 25 6-Alil-8-(3-aminofenil)-3-cloro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metilpirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (38c)

A una solución de 6-alil-3-cloro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-8-(3-nitrofenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1H,6H)-diona 38b (9 mg, 0,0148 mmol) en THF/EtOH (6 ml, v/v= 1:1) se añadió SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (17 mg). Después de agitarse a 70 °C durante 2 horas, la mezcla se diluyó con DCM/*i*-PrOH (v/v= 4:1). La solución se lavó con hidróxido de amonio, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título 38c, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS-ESI (*m/z*): 577 [*M*+1]<sup>+</sup>.

- 30 *N*-(3-(6-alil-3-cloro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida (38)

A una solución del producto crudo 38c de la etapa C en THF (0,5 ml) se le añadió TEA (20 µL) y cloruro de acetilo (15 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para dar el compuesto del título 38 (4,5 mg). MS-ESI (*m/z*): 620 [*M*+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 39**

*N*-(3-(3-cloro-6-(2,3-dihidroxipropil)-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida (39)

5 A una solución de N-(3-(6-alil-3-cloro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido [2,3-d]piridazin-8-il)fenil)acetamida 38 (2,7 mg) en THF/agua (1 ml, v/v= 1:1) se añadió NMO (cat.) seguido de OsO<sub>4</sub> en tolueno (20 mg/mL, 0,1 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 12 horas, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título 39 (2,6 mg). MS-ESI (m/z): 654 [M+1]<sup>+</sup>.

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos para los ejemplos 39, los compuestos de los ejemplos 40-46 enumerados en la Tabla 3 se prepararon a partir de los compuestos de los ejemplos 28-34 enumerados en la Tabla 2, respectivamente. Los nombres y estructuras de los compuestos de los ejemplos 40-46 se dan a continuación.

Tabla 3

EJEMPLO	NOMBRE	DATOS
40	N-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)acetamida	MS-ESI (m/z): 638 [M+1] <sup>+</sup>
41	N-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)propionamida	MS-ESI (m/z): 652 [M+1] <sup>+</sup>
42	N-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida	MS-ESI (m/z): 664 [M+1] <sup>+</sup>
43	N-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida	MS-ESI (m/z): 674 [M+1] <sup>+</sup>
44	N-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida	MS-ESI (m/z): 688 [M+1] <sup>+</sup>
45	N-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida	MS-ESI (m/z): 702 [M+1] <sup>+</sup>
46	N-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	MS-ESI (m/z): 700 [M+1] <sup>+</sup>

10

**Ejemplo 47**

N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)-N-metilmetanosulfonamida (47)

15 A una solución de N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida (5) (100 mg, 0,156 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF (10 ml) se añadió yoduro de metilo (22 mg, 0,156 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título 47 (54 mg) como un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 654 [M+1]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 48**

N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)-N-metilpropano-2-sulfonamida (48)

El compuesto del título 48 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 47 sustituyendo el compuesto 5 con el compuesto 7. MS-ESI (m/z): 682 [M+1]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 49**

N-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)-N-metilciclopropanosulfonamida (49)

El compuesto del título 49 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 47 sustituyendo el compuesto 5 con el compuesto 8. MS-ESI (m/z): 680 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 50**

N-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)-N-metilmetanosulfonamida (50)

5 El compuesto del título 50 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 47 sustituyendo el compuesto 5 con el compuesto 22. MS-ESI (m/z): 628 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51**

N-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida (51a)

10 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos para los ejemplos 7, el compuesto del título 51a se preparó a partir de compuestos intermedios A. MS-ESI (m/z): 642 [M+1]<sup>+</sup>.

N-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)-N-metilpropano-2-sulfonamida (51)

El compuesto del título 51 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 47 sustituyendo el compuesto 5 con el compuesto 51a. MS-ESI (m/z): 656 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 52**

N-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)fenil)-N-metilciclopropanosulfonamida (52)

El compuesto del título 52 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 47 sustituyendo el compuesto 5 con el compuesto 23. MS-ESI (m/z): 654 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 53**

6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-8-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (53)

25 A una solución de 8-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (1c) (84 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (64 mg, 0,60 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de 4-clorobutanoil (63 mg, 0,45 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) seguido de la adición de DBU (45,6 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título 53 (45 mg) como un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 630 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 54**

8-(3-aminofenil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,6-dimetilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (54a)

El compuesto del título 54a se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto 1c sustituyendo el intermedio I con el intermedio A. MS-ESI (m/z): 535 [M+1]<sup>+</sup>.

35 3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-8-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (54)

El compuesto del título 54 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 53, sustituyendo el compuesto 1c con el compuesto 54a. MS-ESI (m/z): 604 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55**

40 6-ciclopropil-8-(3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (55)

45 A una solución de 8-(3-aminofenil)-6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (1c) (84 mg, 0,15 mmol) en piridina (2 ml) se añadió cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (80 mg, 0,45 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se disolvió en DMF (5 ml) seguido de la adición de DBU (45,6 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título 55 (55 mg) como un sólido amarillo. MS-ESI (m/z): 666 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 56**

8-(3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (56)

5 El compuesto del título 56 se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el ejemplo 55 sustituyendo el compuesto 1c con el compuesto 54a. MS-ESI (m/z): 640 [M+1]<sup>+</sup>.

Compuesto de referencia

4-((2-fluoro-4-metilfenil)amino)-1,3,8-trimetilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (57) (Ejemplo 165 del documento US 7517994)

4,4-diciano-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (57a)

10 A una solución de malononitrilo (76 g, 1,18 mol) y dietil metilmalonato (200 g, 1,15 mol) en THF (1.200 ml) se añadió DBU (350 g, 2,3 mol) a -50 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EA (4.000 ml), se lavó con HCl 2 N (2.000 ml) y salmuera (2.000 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título 57a (15 g).

15 2-amino-4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57b)

20 Una mezcla de 4,4-diciano-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (57a) (9 g, 46,4 mmol) y metilamina (solución de metanol al 30%, 150 ml, 1,45 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se diluyó con metanol (150 ml). A la solución se le añadió metanolato de sodio (7,5 g, 139 mmol) y se agitó a 55 °C durante 2 horas, luego se enfrió a 0~5 °C. El pH de la mezcla se ajustó a 2~3 mediante la adición de HCl (12 N). La mezcla resultante se concentró in vacuo, el residuo se diluyó con THF y se filtró, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título 57b (2,2 g). MS-ESI (m/z): 180 [M+1]<sup>+</sup>.

2-amino-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57c)

25 A una solución de 2-amino-4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57b) (2,1 g, 11,7 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió dicloruro de oxalil (10,5 ml, 122,4 mmol) gota a gota a 5 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título 57c (2,6 g). MS-ESI (m/z): 198 [M+1]<sup>+</sup>.

2-bromo-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57d)

30 A una suspensión de CuBr (1,6 g, 11,2 mmol) y 2-amino-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57c) (2,6 g, 11,7 mmol) en MeCN (80 ml) se añadió nitrito de t-butilo (2 g, 19,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título 57d (1,6 g).

4-cloro-2-(1-etoxivinil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57e)

35 Una mezcla de 2-bromo-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57d) (200 mg, 0,76 mmol), tributil (1-etoxivinil)hidruro de estaño (820 mg, 2,27 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (120 mg, 0,17 mmol) en THF (20 ml) se agitó bajo nitrógeno a 70 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de KF (10%, 10 ml) y se extrajo con EA (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto del título 57e (70 mg). MS-ESI (m/z): 253 [M+1]<sup>+</sup>.

2-acetil-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57f)

40 A una solución de 4-cloro-2-(1-etoxivinil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57e) (70 mg, 0,28 mmol) en MeCN (6 ml) se añadió ácido clorhídrico (36%, 3 ml, 36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con EA, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto del título 57f (24 mg). MS-ESI (m/z): 225 [M+1]<sup>+</sup>.

45 4-cloro-1,3,8-trimetilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (57g)

50 A una solución de 2-acetil-4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonitrilo (57f) (2 mg, 8,9 μmol) y ácido acético (8 mg, 133 μmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió hidrato de hidracina (8 mg, 160 μmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 44 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, el residuo se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto del título 57g (0,8 mg). MS-ESI (m/z): 240 [M+1]<sup>+</sup>.

## 4-((2-fluoro-4-metilfenil)amino)-1,3,8-trimetilpirido[2,3-d]piridazin-2,5(1H,6H)-diona (57)

5 A una solución de 2-fluoro-4-metilnilina (1,3 mg, 10,4  $\mu$ mol) y 4-cloro-1,3,8-trimetilpirido [2,3-d]piridazin-2,5 (1H,6H)-diona (57 g) (2,3 mg, 9,6  $\mu$ mol) en THF (0,5 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M, 0,7 ml, 0,7 mmol) gota a gota a -70 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente de manera natural, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EA. La capa de EA se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía preparativa de capa fina para dar el compuesto del título 57 (1,5 mg). MS-ESI (m/z): 329 [M+1]<sup>+</sup>.

## Actividad biológica

## Materiales y preparación de reactivos

10 El kit de prueba MTS fue comprado de Promega. El DMEM, RPMI-1640 y suero bovino fetal se adquirieron de Gibco. Se adquirió dimetil sulfoxido (DMSO) de Sigma.

## Actividad inhibitoria de la proliferación celular

15 Para investigar si un compuesto es capaz de inhibir la actividad de MEK en células, se desarrolló un ensayo a base de un mecanismo que utiliza células A-375 y HT-29. En este ensayo, la inhibición de MEK se detectó mediante la inhibición de la proliferación de células A-375 y HT-29. Se cultivaron células A-375 y HT-29 en matraces de cultivo hasta 40-80% de confluencia respectivamente en DMEM y RPMI-1640 más suero fetal bovino al 10%. Las células se recolectaron y se sembraron sobre placas de 96 pozos a la densidad celular deseada (A-375: 3.000 células/pozo; HT-29: 5.000 células/pozo). Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C, con 5% de CO<sub>2</sub> para adherir. Se añadieron compuestos a las placas. Las concentraciones finales del compuesto fueron 1.000, 333,3, 111,1, 27,04, 12,35, 4,12, 1,37, 0,46 y 0,15 nM, respectivamente. Las placas se colocaron a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5% durante 72 horas. Se agregaron 10  $\mu$ l de MTS a cada pozo y las placas se incubaron durante exactamente 2 horas. Se midió la absorbancia a 490 nm. Se calculó IC<sub>50</sub> utilizando GraphPad Prism 5,0.

20

## Datos biológicos para compuestos seleccionados

Los compuestos seleccionados preparados como se describe anteriormente se ensayaron de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos aquí. Los resultados se dan en la Tabla 4:

25

Tabla 4

Ejemplo	A375	HT29
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
1	1,2	2,4
2	10,6	13,7
3	15,3	41,4
4	26,6	41,9
5	4,0	5,1
6	4,8	6,4
7	3,5	4,1
8	5,4	5,4
9	44,0	47,3
10	61,2	59,6
11	198,3	180,3

ES 2 724 578 T3

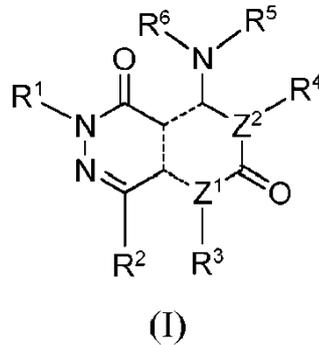
Ejemplo	A375	HT29
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
12	199,0	192,4
13	26,2	87,4
14	19,6	6,4
15	34,9	151,7
16	19,4	31,5
17	12,8	21,6
18	30,2	23,6
19	2,4	4,2
20	6,4	7,7
21	3,9	<1,0
22	<1,0	<1,0
23	<1,0	<1,0
24	13,7	6,1
25	<1,0	<1,0
26	11,9	<1,0
27	<1,0	<1,0
28	1,6	6,4
29	51,2	105,5
30	80,7	76,7
31	1,1	7,4
32	36,2	12,7
33	12,6	7,2
34	4,2	4,6
35	26,3	22,6

ES 2 724 578 T3

Ejemplo	A375	HT29
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
36	341,2	426,8
37	32,4	42,7
38	20,8	--
39	22,8	--
40	2,5	1,9
41	398,7	314,6
42	179,9	112,5
43	3,6	4,6
44	71,3	57,7
45	9,8	23,5
46	68,9	24,2
47	4,9	16,6
48	3,4	13,2
49	2,5	11,7
50	1,5	5,3
51	2,2	2,0
52	5,7	7,8
53	7,8	19,1
54	4,7	7,9
55	8,8	18,7
56	9,3	14,1
Compuesto de referencia	>1.000	>1.000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

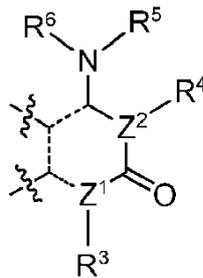


y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

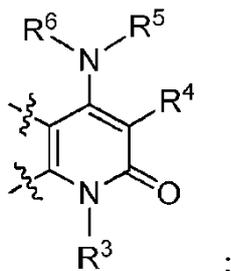
5 Z<sup>1</sup> es N;

Z<sup>2</sup> es C;

una



unidad estructural es



10

R<sup>1</sup> se selecciona entre C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>3-10</sub> cicloalquilo,

en donde C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>2-6</sub> alquenilo y C<sub>3-10</sub> cicloalquilo están cada uno sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre halógeno y OR<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Q,

15 en donde Q es arilo,

en donde arilo no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de R<sup>8</sup>;

R<sup>3</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es halógeno;

20 R<sup>6</sup> es hidrógeno;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de:

halógeno

$N(R^a)C(=O)R^b$ , y

$N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,

cada  $R^a$  se selecciona independientemente de hidrógeno y  $C_{1-6}$  alquilo;

5 cada  $R^b$  se selecciona independientemente de:

$C_{1-6}$  alquilo, y

$C_{3-8}$  cicloalquilo,

o  $R^a$  y  $R^b$  junto con los átomos de carbono y/o los heteroátomos a los que están unidos pueden formar un anillo de 4-10 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de azufre y nitrógeno; y

10 m es 0.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo o ciclopropilo, y cada uno está independientemente no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno y  $OR^a$ , en donde  $R^a$  se selecciona independientemente de hidrógeno y  $C_{1-6}$  alquilo.

15 3. Un compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^2$  se selecciona de  $(CH_2)_m-Q$ , en donde m es 0, y Q es fenilo, que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de  $R^8$ , que se selecciona independientemente de  $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $N(R^a)S(=O)_2R^b$ ,  $R^a$  y  $R^b$  son como se describen en la reivindicación 1.

20 4. Un compuesto de la reivindicación 3 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^2$  se selecciona de  $(CH_2)_m-Q$ , en donde m es 0, y Q es fenilo que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de  $R^8$ , en donde  $R^8$  se selecciona independientemente de  $N(R^a)C(=O)R^b$ ,  $N(R^a)S(=O)_2R^b$ , en donde  $R^a$  es hidrógeno o metilo, y  $R^b$  se selecciona independientemente de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

25 5. Un compuesto de la reivindicación 3 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^a$  y  $R^b$  junto con los átomos de carbono y/o heteroátomos a los que están unidos forman un anillo de 5-6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de azufre y nitrógeno.

6. Un compuesto de la reivindicación 3 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Q es fenilo que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de  $R^8$ , en donde  $R^8$  se selecciona independientemente de 2-oxopirrolidin-1-il y 1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il.

30 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^3$  es metilo.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^4$  es flúor o cloro.

35 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^5$  es  $(CH_2)_m-Q$ , en donde m es 0 y Q es fenilo que no está sustituido o está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno.

10. Un compuesto que es:

40 A. un compuesto de la reivindicación 2 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo o ciclopropilo, cada uno independientemente no sustituido o sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno y  $OR^a$  en donde  $R^a$  se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo; o

B. un compuesto de la reivindicación 2 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,3-dihidroxipropilo, o 2-metoxietilo; o

45 C. un compuesto de la reivindicación 9 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  $R^5$  es 2-fluoro-4-yodofenil o 4-bromo-2-fluorofenil; o

D. un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 6, 9 y 10A, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el al menos un sustituyente, si está presente en los grupos  $R^1$  y/o Q, es independientemente uno, dos, tres o cuatro sustituyentes.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- 5 *N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propionamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida,
- 10 *N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida,
- 15 *N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- 20 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propionamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida,
- 25 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida,
- 30 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-isopropil-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- 35 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-6-propil-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-(2-metoxietil)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-(2-fluoroetil)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- 40 *N*-(3-(6-(2,2-difluoroetil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- 45 *N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

- N*-(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- 5 *N*-(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(6-etil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- 10 *N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propionamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida,
- 15 *N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida,
- 20 *N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(6-alil-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)isobutiramida,
- 25 *N*-(3-(6-alil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(6-alil-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- 30 *N*-(3-(6-alil-3-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(3-cloro-6-(2,3-dihidroxiopropil)-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)acetamida,
- 35 *N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propionamida,
- N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanocarboxamida,
- 40 *N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)metanosulfonamida,
- N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)etanosulfonamida,
- N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)propano-2-sulfonamida,
- 45 *N*-(3-(6-(2,3-dihidroxiopropil)-3-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)ciclopropanosulfonamida,

- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilmetanosulfonamida,
- N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilpropano-2-sulfonamida,
- 5 *N*-(3-(6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilciclopropanosulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilmetanosulfonamida,
- 10 *N*-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilpropano-2-sulfonamida,
- N*-(3-(3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6-tetrahidropirido[2,3-*d*]piridazin-8-il)fenil)-*N*-metilciclopropanosulfonamida,
- 6-ciclopropil-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metil-8-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1*H*,6*H*)-diona,
- 15 3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetil-8-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)pirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1*H*,6*H*)-diona,
- 6-ciclopropil-8-(3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-metilpirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1*H*,6*H*)-diona, y
- 20 8-(3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-4-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1,6-dimetilpirido[2,3-*d*]piridazin-2,5(1*H*,6*H*)-diona.
12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para uso en la modulación de MEK.
- 25 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento, mejora o prevención de una afección, que responde a la inhibición de MEK.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de la reivindicación 12, y opcionalmente en combinación con un segundo agente terapéutico, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular.
- 30