

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 243**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 213/74** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2015 PCT/IB2015/056986**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16038581**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2015 E 15766660 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3191472**

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

30 Prioridad:

**12.09.2014 US 201462049469 P**

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

**31.10.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BURGER, MATTHEW T.;  
RAMURTHY, SAVITHRI y  
TAFT, BENJAMIN R.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 729 243 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y composiciones como inhibidores de quinasa

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención proporciona compuestos que inhiben quinasa Raf, y en consecuencia son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos asociados con la actividad excesiva de la quinasa Raf, incluyendo trastornos de proliferación celular tales como cánceres. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y el uso de estos compuestos para el tratamiento de condiciones como el cáncer.

## ANTECEDENTES

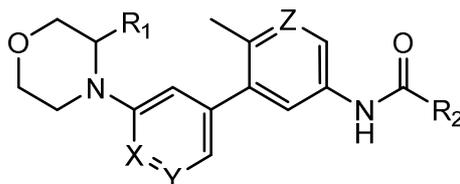
10 Las Proteínas Quinasas participan en cascadas de señalización muy complejas que regulan la mayoría de las funciones celulares, incluyendo la supervivencia y la proliferación celular. Estas vías de señalización se han estudiado ampliamente, en particular en el contexto de los trastornos causados por una función celular desregulada, tales como el cáncer. La cascada de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) ha sido ampliamente estudiada, por ejemplo, y quinasas en esta vía (por ejemplo, RAS, RAF, MEK y ERK) se han explotado como sitios blanco para el descubrimiento de fármacos. B-Raf mutada se encuentra en una fracción significativa de tumores malignos (más del 30% de todos los tumores y más del 40% de los melanomas), y se han reportado varios candidatos a fármacos que inhiben una mutación B-Raf común (V600E, una mutación activadora, que se encuentra en muchos tipos de cáncer, en particular en el melanoma cutáneo maligno, el cáncer de tiroides, el cáncer colorrectal y el cáncer de ovario), incluyendo GDC-0879, PLX4032 y PLX4720, mientras que otros inhibidores que se dirigen a C-Raf o B-Raf (o ambas) incluyen sorafenib, XL281 RAF265 y BAY43-9006. Estos ejemplos demuestran que los compuestos que inhiben B-Raf o C-Raf son útiles para tratar varios tipos de cáncer.

20 La cascada de señalización MAPK incluye quinasas RAS, Raf, MEK y ERK, cada una de las cuales es en realidad un grupo de proteínas relacionadas. Estas proteínas funcionan colectivamente como una cascada de transducción de señales donde el número de quinasas distintas y sus diferentes especificidades de sustrato crean una vía compleja y altamente ramificada. Raf, por ejemplo, se compone de monómeros que se conocen como A-Raf, B-Raf y C-Raf (también llamado Raf-1), cada uno de los cuales funciona principalmente como un dímero. El complejo RAF incluye heterodímeros y homodímeros de estas tres especies, lo que eleva a seis el número total de especies diméricas en el grupo Raf, y cada uno de ellos tiene un número de sitios en los que la fosforilación en la serina, treonina o tirosina puede causar la activación o la inhibición. Debido a la complejidad de la vía y su regulación, se ha reportado que los inhibidores de B-Raf pueden causar *activación* paradójica de la vía, al parecer debido a los efectos conformacionales en el dominio quinasa de Raf que afectan a la dimerización, la localización de la membrana y la interacción con RAS-GTP. En particular, los inhibidores competitivos de ATP pueden mostrar efectos opuestos en la vía de señalización, ya sea como inhibidores o activadores, dependiendo del contexto celular. Como resultado, los inhibidores de B-Raf eficaces contra tumores que tienen la mutación activadora de B-Raf V600E pueden no ser tan eficaces como se esperaba en los tumores que tienen mutaciones B-Raf o KRAS de tipo silvestre.

35 La presente invención proporciona nuevos inhibidores de quinasas Raf, incluyendo A-Raf, B-Raf y/o C-Raf, y el uso de estos compuestos para tratar trastornos asociados con niveles excesivos o no deseados de actividad de Raf, tales como ciertos tipos de cáncer. Los compuestos de la invención minimizan los efectos de activación de la vía no deseados y, por lo tanto, pueden ser más eficaces y más predecibles *in vivo* que los inhibidores de B-Raf que causan la activación paradójica de la vía incluso cuando tienen potencia *in vitro* similar. Los compuestos de la invención se unen sin involucrar DFG, lo que los hace inhibidores tipo 2, sobre los cuales se han reportado que son menos propensos a inducir activación paradójica. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de tumores con mutaciones de BRaf y KRas de tipo salvaje, así como tumores mutantes B-Raf V600E.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I:



45 en donde: R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y metilo; R<sub>2</sub> se selecciona entre piridinilo y fenilo; donde el fenilo o piridinilo pueden estar sustituidos con un grupo seleccionado entre trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y 2-fluoropropan-2-ilo; X e Y se seleccionan independientemente entre N y -OCH<sub>2</sub>CHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; donde R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno y OH; y R<sub>4</sub> se selecciona entre 2-(fosfonooxi)metil y fosfonooxi; con la condición de que si X es N, Y es -OCH<sub>2</sub>CHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y si Y es N, X es -OCH<sub>2</sub>CHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; y Z se selecciona entre N y CH.

También se divulga una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o un derivado N-óxido, isómeros individuales y una mezcla de isómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

5 El compuesto de Fórmula I es un inhibidor de quinasas Raf, como se muestra en los datos presentados en este documento, y es por lo tanto útil para tratar condiciones tales como melanoma, cáncer de mama, sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario, sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, y otros tumores malignos asociados con la actividad excesiva de la vía Raf, en particular en los cánceres activados por mutaciones Ras. Además, el compuesto de la invención presenta niveles bajos de activación paradójica de la vía Raf.

10 También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I en mezcla con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente mezclado con dos o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Además, también se divulgan combinaciones de un compuesto de Fórmula I con un agente co-terapéutico, incluyendo opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y métodos de tratamiento que usan un compuesto de Fórmula I en combinación con un agente co-terapéutico. Agentes co-terapéuticos adecuados para uso en la invención incluyen, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer incluyendo, de manera enunciativa mas no limitativa, inhibidores de PI3K, otros inhibidores de la vía Raf, paclitaxel, docetaxel, temozolomida, platinos, doxorubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecan, gemcitabina, ifosfamida, etopósido, irinotecan, y similares.

La presente invención proporciona una combinación tal como se describe en las reivindicaciones.

20 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar una afección caracterizada por niveles excesivos o no deseados de actividad de Raf, particularmente B-Raf y/o C-Raf, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto. El sujeto puede ser un mamífero, y es preferiblemente un ser humano. Las afecciones tratables mediante el compuesto y los métodos descritos en el presente documento incluyen diversas formas de cáncer, tales como tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario , cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas. Por lo tanto, la invención incluye el compuesto de la invención, para uso en terapia, particularmente para su uso en el tratamiento de cánceres tales como melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas. La invención también incluye el uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas afecciones.

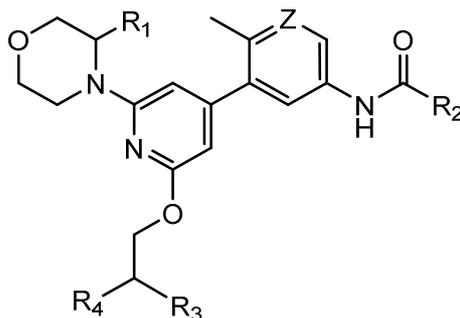
35 También se divulga el compuesto de Fórmula I y todos los estereoisómeros (incluyendo diastereómeros y enantiómeros), tautómeros y versiones enriquecidas isotópicamente de los mismos (incluyendo sustituciones de deuterio), así como sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### DESCRIPCIÓN DE MODALIDADES PREFERIDAS

40 Tal como se describe en las reivindicaciones, la presente invención proporciona un compuesto, composiciones y sus usos en métodos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la quinasa, particularmente enfermedades relacionadas con la quinasa Raf; por ejemplo: diversas formas de cáncer, tales como tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario , cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas.

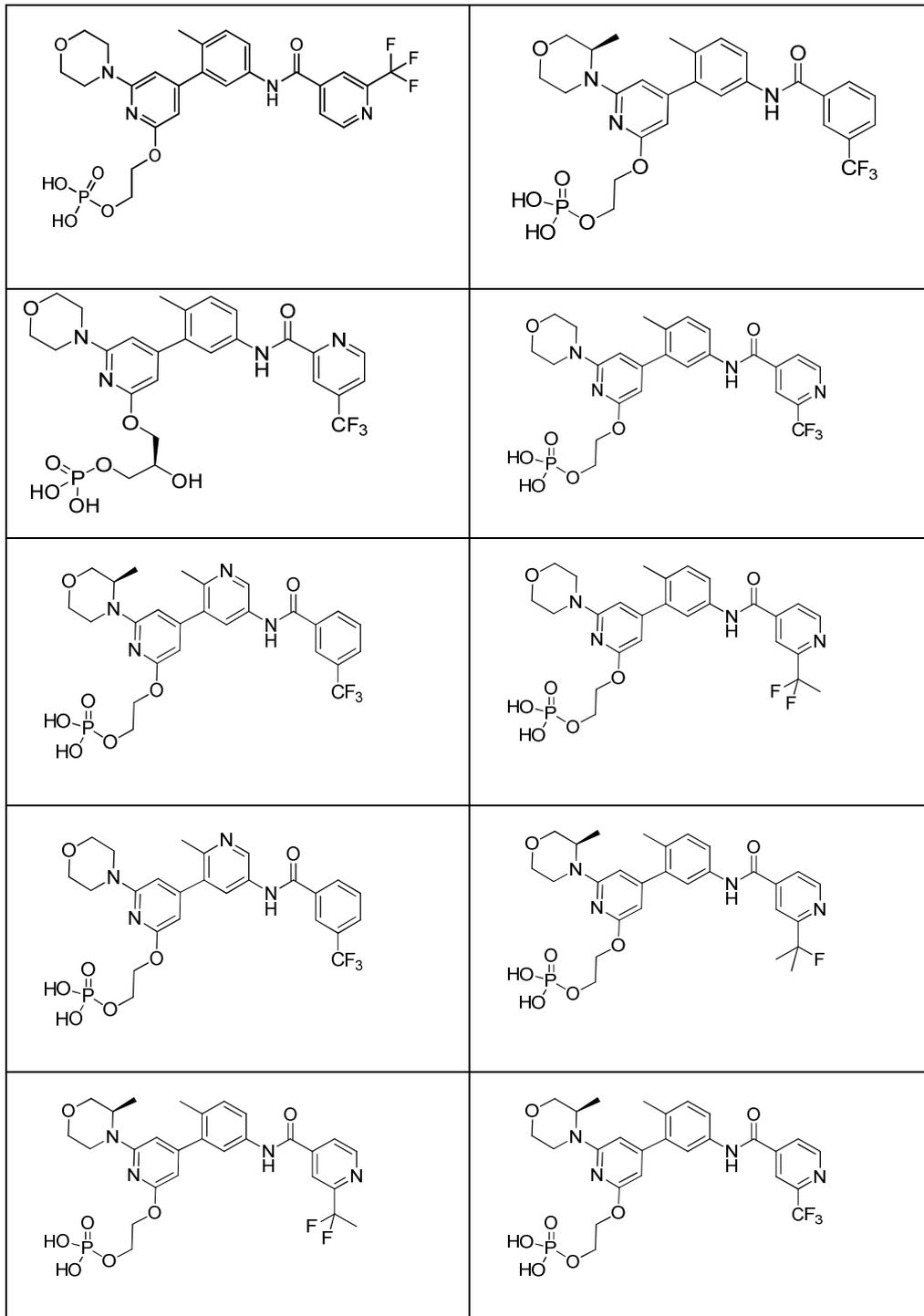
En una modalidad, con respecto a los compuestos de fórmula I, son compuestos de fórmula la:

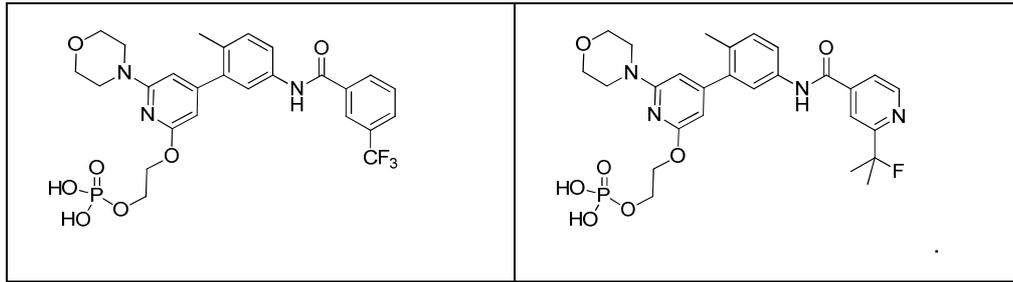


45

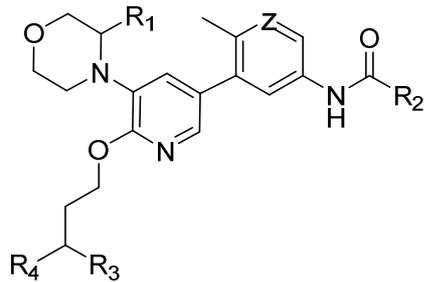
en donde: R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y metilo; R<sub>2</sub> se selecciona entre piridinilo y fenilo; donde el fenilo o piridinilo pueden ser sustituidos con un grupo seleccionado entre trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y 2-fluoropropan-2-ilo; R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno y OH; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de 2-(fosfonooxi) metil y fosfonooxi; y Z se selecciona de N y CH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una modalidad adicional se usa un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:



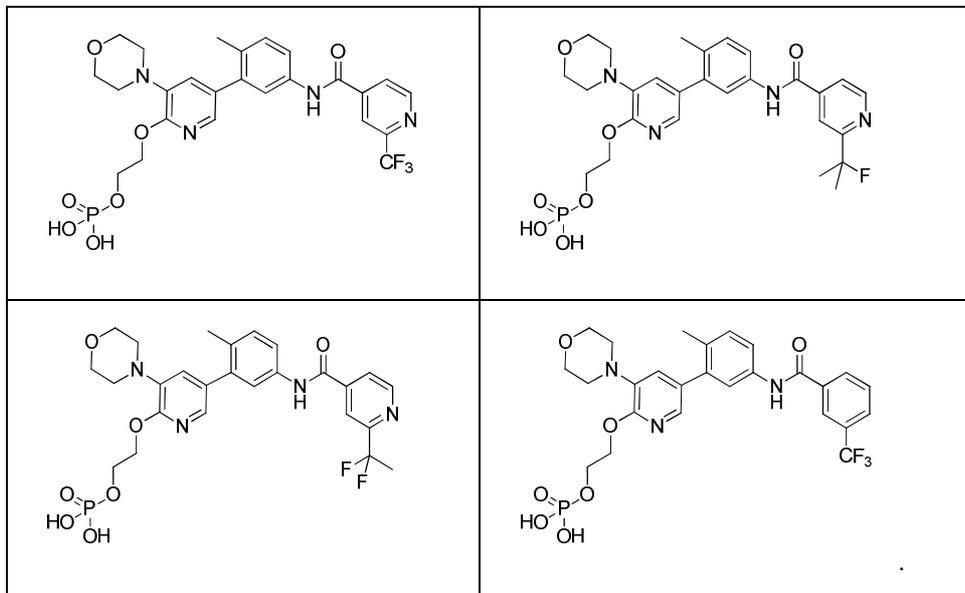


En otra modalidad, se usan compuestos de fórmula Ib:

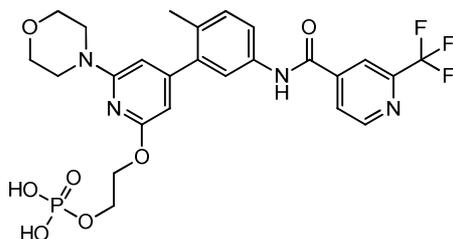


5 en donde: R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y metilo; R<sub>2</sub> se selecciona entre piridinilo y fenilo; donde el fenilo o piridinilo pueden ser sustituidos con un grupo seleccionado entre trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y 2-fluoropropan-2-ilo; R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno y OH; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de 2-(fosfonooxi) metil y fosfonooxi; y Z se selecciona de N y CH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una modalidad adicional se usan compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de:



En otra modalidad se usa un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula:



Tal como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisómeras que pueden existir para el compuesto de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse en su pareja especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer en su pareja especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog 'R-S'. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede estar especificada ya sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) a la que roten la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

Dependiendo de los materiales de partida y procedimientos de síntesis elegidos, el compuesto puede estar presente en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, en forma de isómeros ópticos puros o como mezclas de isómeros, tales como mezclas de racematos y diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. Se entiende que la presente invención incluye todos estos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros y formas ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser configuración E o Z a menos que se especifique. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener configuración cis- o trans, a menos que se especifique lo contrario. También se entiende que todas las formas tautoméricas están incluidas.

En muchos casos, el compuesto de la presente invención tiene la capacidad de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Tal como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o sal de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y que, por lo general, no son indeseables biológicamente o por cualquier otro motivo.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloruro, cloroteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales son, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas u orgánicas y pueden tener contraiones inorgánicos u orgánicos.

Los contraiones inorgánicos para dichas sales básicas incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, el contraión se selecciona entre sodio, potasio, amonio, alquilamonio con uno a cuatro grupos alquilo C1-C4, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular, las sales adecuadas incluyen amonio, potasio, sodio, calcio y sales de magnesio.

- 5 Las bases orgánicas de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Las aminas orgánicas adecuadas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (por ejemplo, Na, Ca, Mg, o hidróxido de K, carbonato, bicarbonato o similar), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, isopropanol, o acetoneitrilo es deseable, siempre que sea posible.

- 20 Se entiende que todas las fórmulas presentadas en este documento también representan formas no marcadas (es decir, compuestos en los que todos los átomos están presentes en abundancias isotópicas naturales y que no son isotópicamente enriquecidos), así como formas enriquecidas o marcadas isotópicamente del compuesto. Los compuestos enriquecidos o marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por la fórmula dada en el presente documento, excepto cuando al menos un átomo del compuesto se sustituye por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o la distribución de masa atómica que se produce naturalmente. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto enriquecido o marcado de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , o aquellos en los que isótopos no radiactivos, tales como  $^2\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ , están presentes en niveles significativamente por encima de la abundancia natural de estos isótopos. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o diagnóstico por imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto  $^{18}\text{F}$  o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

- 40 Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento en la semivida in vivo o menores requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la invención. La concentración de un isótopo tan pesado, específicamente el deuterio, se puede definir a través del factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}^6$ -acetona,  $\text{d}^6$ -DMSO, así como solvatos con disolventes no enriquecidos.

- 55 Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula I que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de la invención mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Dichos procedimientos incluyen molienda, calefacción, co-sublimación, co-fusión, o poner en contacto compuestos solución de fórmula I con el co-cristal previamente en condiciones de cristalización y aislar los co-cristales formados a partir de este proceso. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la invención.

Tal como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, tal como es de conocimiento de los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Ed. Mack Printing Company, 1990, Pp. 1289- 1329). Salvo que un vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de la actividad de una enzima o una proteína, o reducirá los síntomas, aliviará una afección, desacelerará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad mediada por una quinasa Raf, tal como B-Raf o C-Raf, o asociada a la actividad de una quinasa, tal como B-Raf o C-Raf, o (2) reducir o inhibir la actividad de una quinasa tal como B-Raf o C-Raf in vivo.

En otra modalidad no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un medio o material biológico no celular, es eficaz para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de una quinasa tal como B-Raf o C-Raf, o al menos parcialmente reducir o aliviar un síntoma o una afección asociada a la actividad excesiva de la quinasa Raf.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Usualmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En modalidades específicas, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad determinados, o a una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "para tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad a reducir la enfermedad o trastorno (es decir, desacelerar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad, "tratar", "para tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o reducir al menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra modalidad, "tratar", "para tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, "tratar", "para tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en el presente documento, un sujeto "requiere o necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, por razones médicas o en términos de su calidad de vida al recibir dicho tratamiento.

Tal como se usa en el presente documento, se debe interpretar que los términos "un", "una", "el/la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que el contexto haga entender claramente algo diferente.

Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o que el contexto haga entender claramente algo diferente. El uso de cualquier y todos los ejemplos, o de lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento se debe entender meramente como una herramienta para aclarar la invención y no impone ningún tipo de limitación en el alcance de la invención, a menos que se reivindique lo contrario.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del compuesto o los compuestos de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico o al menos 99% de exceso enantiomérico de cualquiera de las configuraciones (R)- o (S)-; es decir, para compuestos ópticamente activos, a menudo se prefiere el uso de un enantiómero a la exclusión sustancial del otro enantiómero. Los sustituyentes en átomos con enlaces dobles insaturados pueden, si es posible, estar presente en forma cis- (Z) o trans- (E).

En consecuencia, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros (cis o trans) geométricos, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos sustancialmente puros. "Sustancialmente puros" o "sustancialmente libres de otros isómeros", como se usa en el presente documento, significa que el producto contiene menos de 5%, y preferiblemente menos de 2%, de otros isómeros en relación con la cantidad del isómero preferido, en peso.

Todas las mezclas de isómeros resultantes se pueden separar, con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Todos los racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear, por tanto, una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un absorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o mediante modificaciones formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo el agua). Por lo tanto, se debe entender que la invención comprende ambas formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las usadas habitualmente en la técnica farmacéutica, de las cuales se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, puede inherentemente o mediante modificación formar polimorfos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para determinadas vías de administración, tales como la administración oral, administración parenteral y administración rectal, y similares. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en una forma sólida (incluyendo, de manera enunciativa mas no limitativa, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluyendo, de manera enunciativa mas no limitativa, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a procedimientos farmacéuticos convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tampón convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas para el compuesto de la invención son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden un principio activo de la invención junto con al menos uno de los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden ser recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulcorantes, agentes aromatizantes,

agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al gusto. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son no recubiertos o cubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan supositorios según sea conveniente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente entre 0,1 y 75%, o contienen aproximadamente entre 1 y 50% del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos son en forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para entregar el compuesto en la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la entrega por aerosol o similares. Dichos sistemas de entrega tópica serán particularmente apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar según sea conveniente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) mediante un inhalador de polvo seco o una presentación de espray en aerosol mediante un contenedor presurizado, una bomba, un espray, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad o bajo vapor de agua. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan usando materiales de los cuales se sabe que previenen la exposición al agua de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de contenedores o envases adecuados incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, láminas y plásticos sellados herméticamente, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes de ampollas y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que el compuesto de la presente invención, como un principio activo, se descompondrá. Dichos agentes, que se denominan en este documento como "estabilizadores", incluyen, de manera enunciativa mas no limitativa, antioxidantes como el ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones de sal, etc.

El compuesto de fórmula I, en forma libre o en forma de sal, exhibe actividades farmacológicas valiosas, por ejemplo, la inhibición de la actividad de A-Raf, B-Raf y/o C-Raf, como lo señalan los datos obtenidos en pruebas proporcionados en las siguientes secciones, y es por lo tanto indicado para terapia o para su uso como producto químico de investigación, por ejemplo, como compuestos de trabajo. El compuesto es especialmente útil para el tratamiento de los cánceres activados por mutaciones en la vía Raf/Raf/MEK/ERK, incluyendo cánceres caracterizados por una mutación Raf activadora como Raf V600E, incluyendo, de manera enunciativa mas no limitativa, melanoma (por

ejemplo, melanoma maligno), cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas.

5 Por lo tanto, como una modalidad adicional, la presente divulgación proporciona el uso en terapia de un compuesto de fórmula I o cualquiera de las modalidades dentro del alcance de la Fórmula I como se describe en el presente documento. En una modalidad adicional, la terapia es para una enfermedad que puede ser tratada mediante la inhibición de A-Raf, B-Raf o C-Raf. En otra modalidad, los compuestos de la invención son útiles para tratar cánceres, incluyendo, de manera enunciativa mas no limitativa, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas.

10 En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto de la invención para usar en un método de tratamiento de una enfermedad que es tratable mediante la inhibición de A-Raf, B-Raf o C-Raf, o una combinación de las mismas, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento. En una modalidad adicional, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, según se aplique, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, sarcoma, tumores gastrointestinales tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas. El método típicamente comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto a un sujeto que requiera dicho tratamiento. El compuesto se puede administrar a través de cualquier método adecuado, tal como los descritos en el presente documento, y la administración se puede repetir a intervalos seleccionados por un médico tratante.

15 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden estar en presentación de dosis unitaria de aproximadamente entre 1 y 1.000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente entre 1 y 500 mg o aproximadamente entre 1 y 250 mg o aproximadamente entre 1 y 150 mg o aproximadamente entre 0,5 a 100 mg, o aproximadamente entre 1 y 50 mg de principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de las mismas, dependen de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la afección, el trastorno o la enfermedad individual que está siendo tratada, o la gravedad de la misma. Un médico general, médico clínico o veterinario versado en la materia puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

20 Las propiedades de las dosis citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas in vitro e in vivo usando, según sea conveniente, mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aislados de los mismos. El compuesto de la presente invención se puede aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo ya sea por vía enteral, parenteral o según sea apropiado por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosis in vitro puede variar entre aproximadamente  $10^{-3}$  y  $10^{-9}$  concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede variar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1 y 500 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y 100 mg/kg.

25 El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después, uno o más co-agentes terapéuticos (agentes co-terapéuticos). Agentes co-terapéuticos adecuados para uso en la invención incluyen, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos contra el cáncer incluyendo, de manera enunciativa mas no limitativa, inhibidores de PI3K, otros inhibidores de la vía Raf, paclitaxel, docetaxel, temozolomida, platinos, doxorubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecan, gemcitabina, ifosfamida, etopósido, irinotecan, y similares. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma vía o por diferente vía de administración, o junto en la misma composición farmacéutica del co-agente (s).

30 En una modalidad, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la invención y al menos otro co-agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una modalidad, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, tal como el cáncer. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la invención y el o los otros co-agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la invención y el o los otros co-agentes en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

35 En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y otro u otros co-agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

40 En una modalidad, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención. En una modalidad, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es un envase blíster, como los que se usan típicamente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede ser usado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el uso correcto, el kit de la invención generalmente incluye instrucciones para la administración.

- 5 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro co-agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por los mismos fabricantes o por fabricantes diferentes. Adicionalmente, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden combinar en una terapia de combinación. (i) antes de la entrega del producto combinado a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la dirección de un médico) poco antes de la  
10 administración; (iii) por los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De esta manera, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el medicamento se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro co-agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección, donde el  
15 medicamento se administra con un compuesto de fórmula I.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el compuesto de la invención se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro co-agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el otro co-agente terapéutico se prepara para la  
20 administración con un compuesto de la invención. La invención también proporciona un compuesto de fórmula I para uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el compuesto de fórmula I se administra con otro co-agente terapéutico. La invención también proporciona otro co-agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el otro co-agente terapéutico se administra con un compuesto de la invención.

25 La invención también proporciona un compuesto de la invención para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas anteriores) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas anteriores) con un compuesto de fórmula I.

### 30 **PROCESOS DE FABRICACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN**

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se quiere tenerlos en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual, por ejemplo,  
35 véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

### **PROCESOS ADICIONALES PARA PREPARAR COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN**

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

Alternativamente, las formas salinas de los compuestos de la invención se pueden preparar usando sales de los materiales de partida o de los productos intermedios.

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

50 Compuestos de la invención en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifetilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a una temperatura entre 0 y 80 °C.

55 Derivados de profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por personas versadas en la técnica (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, profármacos apropiados se pueden preparar haciendo reaccionar un

compuesto no derivatizado de la invención con un agente adecuado de carbamitación (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanoclorhidrato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

5 Los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden ser fabricados mediante medios conocidos por cualquier experto 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 Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según sea conveniente, o se pueden formar durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar según sea conveniente mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

15 Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de enantiómeros se puede llevar a cabo usando diastereoméricos covalentes derivados de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintivas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar mediante cromatografía o, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, a través de cualquier medio práctico que no dé lugar a racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica se puede consultar en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

25 Ya que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de manera análoga con métodos conocidos en la técnica o como se describe en el Ejemplo a continuación.

Un experto en la técnica observará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que otros métodos bien conocidos se pueden usar de manera similar.

### 30 EJEMPLOS

La presente invención se ejemplifica más detalladamente, de manera enunciativa mas no limitativa, mediante los siguientes productos intermedios y ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de Fórmula I.

Las siguientes abreviaturas se pueden usar en el presente documento:

DAST	(dietilamino)sulfurtrifluoruro
DCM	diclorometano
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HOAT	hidroxiazabenzotriazol

HOBt	hidroxibenzotriazol
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
MeCN	Acetonitrilo
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MeOH	metanol
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaCl	cloruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> -DCM	dicloro-(1,2-bis(difenilfosfino)etan)-paladio(II) – dicloromotetano aducto
AT o at	temperatura ambiente
TBDMSCI	cloruro de terc-butildimetilsililo
TEA	trietilamina
THF	tetra-hidrofurano
THP	tetra-hidropirano

Las temperaturas se dan en grados Celsius. A menos que se mencione algo diferente, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

5

El análisis de espectrometría de masas se realizó en instrumentos LCMS: Sistema de Aguas (Acuity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; columna: Acuity HSS C18 1,8-micron, 2,1 x 50 mm; gradiente: acetonitrilo al 5-95% en agua con 0,05% de TFA durante un periodo de 1,8 min; velocidad de flujo 1,2 mL/min; rango de peso molecular 200-1500; voltaje del cono 20 V; temperatura de la columna 50 ° C). Todas las masas se reportaron como las de los iones parentales protonados.

10

Se realizó un análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) en algunos de los compuestos con un espectrómetro de RMN Varian 400 MHz (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue TMS o el desplazamiento químico conocido del disolvente.

15

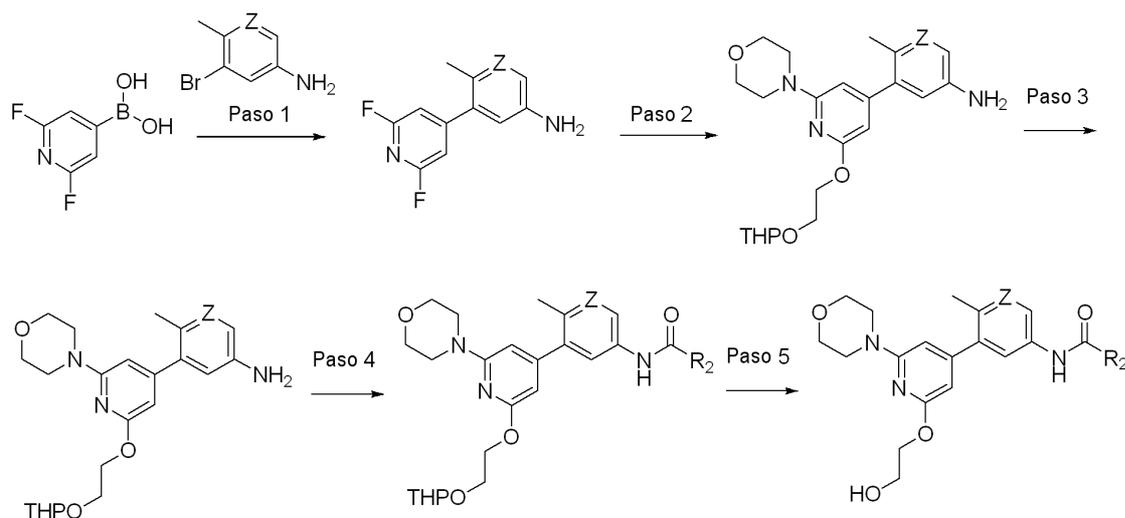
Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores usados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden producir a través de métodos de síntesis orgánica conocidos para cualquier experto en la técnica (Houben-Weyl 4<sup>a</sup> Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por cualquier persona versada en la técnica a la luz de los siguientes ejemplos.

20

#### Método 1

Síntesis de 4-piridinil-fenil/3-piridinil amidas como compuestos intermedios

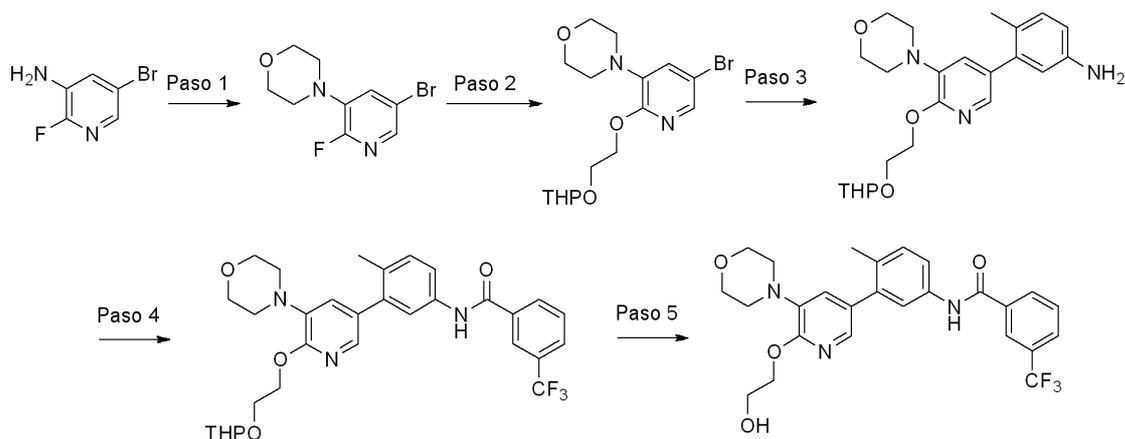
Esquema I



Donde z se selecciona entre CH y N; R<sub>2</sub> se selecciona entre piridinilo y fenilo; donde el fenilo y piridinilo pueden ser sustituidos con un grupo seleccionado entre trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y 2-fluoropropan-2-ilo;

### PRODUCTO INTERMEDIO 1

#### 5 Síntesis de N-(3-(6-(2-hidroxi)etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



**Paso 1:** A una solución de NaH enfiada en baño de hielo (60% en aceite mineral, 3,0 equiv.) en DMF (1,4 M) se añadió 3-amino-5-bromo-2-fluoropiridina (1,0 equiv.). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 15 min y luego se trató con bis(2-bromoetil)éter (1,5 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 35 minutos. La mezcla de reacción enfiada se vertió en cuatro volúmenes de agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío. La torta de filtrado se enjuagó dos veces con agua y dos veces con heptanos. El sólido de color tostado se secó a alto vacío para producir 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il) morfolina (rendimiento 83%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 260,9/262,9; Ta = 0,74 min.

**Paso 2:** 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (5,0 equiv.) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de NaH al 60% (5,0 equiv.) en dioxano (0,5 M). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se adicionó 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina (1,00 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 2,75 horas. La mezcla de reacción enfiada se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en heptano, gradiente de 0-17%) para producir 4-(5-bromo-2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)morfolina (rendimiento 86%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d<sub>2</sub>) δ 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 2H), 4,07 (ddd, J = 11,3, 5,9, 3,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 5H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,52 (ttdd, J = 9,5, 7,9, 3,6, 2,4 Hz, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 4H), 1,89 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 4H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 389,2; Ta = 1,42 min.

**Paso 3:** A una solución 0,5 M de 4-(5-bromo-2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en dioxano se agregó 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,4 equiv.), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aducto (0,06 equiv.), y 2M carbonato sódico acuoso (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y

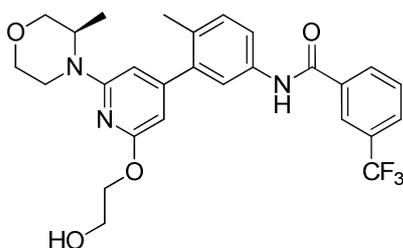
luego se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en heptano, gradiente de 0-30%) para producir 4-metil-3-(5-morfolino-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)anilina (rendimiento 64,0%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d<sub>2</sub>) δ 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 2H), 4,13 (dd, J = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 6H), 3,78 - 3,63 (m, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 1H), 3,27 - 3,06 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,47 (m, 4H). LCMS (*m/z*) (M+H) =414,4; Ta = 1,30 min.

**Paso 4:** A una solución de 4-metil-3-(5-morfolino-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)anilina (1,0 equiv) y 3-(trifluorometil)ácido benzoico (1,2 equiv.) en DMF (0,15 M) a 25 °C se añadieron BOP (1,3 equiv.) y NMM (3 equiv), y la mezcla se agitó durante 18 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en heptano, gradiente de 0-30%) para producir N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (rendimiento 86%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d<sub>2</sub>) δ 8,65 - 8,51 (m, 1H), 8,19 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,73 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 4,66 - 4,50 (m, 2H), 4,11 (ddd, J = 11,3, 5,9, 3,4 Hz, 1H), 3,97 - 3,76 (m, 6H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,92 - 1,68 (m, 2H), 1,68 - 1,48 (m, 4H). LCMS (*m/z*) (M+H) =586,3; Ta = 1,63 min.

**Paso 5:** A una solución de N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv) en MeOH (0,15 M) a 25 °C se añadió HCl (4 M en dioxano, 12 equiv) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 25 °C. La mezcla se concentró y luego se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y acetato de etilo. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna de 5 μm 30x50mm X-Bridge, gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O 35-60% con 5 mM de NH<sub>4</sub>OH) para producir N-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (rendimiento 66%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d<sub>2</sub>) δ 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 2H), 3,87 - 3,82 (m, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 4H), 3,08 - 2,99 (m, 4H), 2,18 (s, 3H). LCMS (*m/z*) (M+H) =502,3; Ta = 1,40 min.

## PRODUCTO INTERMEDIO 2

Síntesis de (R)-N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-(3-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



**Paso 1:** A una solución 0,3 M de 3-bromo-4-metil-anilina (1,1 equiv.) en DME se añadió (2,6-difluoro-4-il)borónico (1,0 equiv.), PdCl<sub>2</sub> (dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aducto (0,05 equiv.) y carbonato sódico acuoso 2 M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en heptano, gradiente de 0-60%) para producir 3-(2,6-difluoro-4-il)-4-metil-anilina (rendimiento 95,0%). LCMS (*m/z*) (M+H) =221,2; Ta = 0,95 min.

**Paso 2:** A una solución 0,5 M de 3-(2,6-difluoro-piridin-4-il)-4-metil-anilina (1,00 eq) y base de Huenig (2,0 eq) en DMSO se añadió (R)-4-metil-morfolina (1,6 eq). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en heptano, gradiente de 0-40%) para producir (R)-3-(2-fluoro-6-(3-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metil-anilina (90%). LCMS (*m/z*) (M+H) =302,0; Ta = 1,01 min.

**Paso 3:** 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (4,0 equiv.) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de NaH al 60% (4,0 equiv.) en dioxano (1,0 M). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se adicionó (R)-3-(2-fluoro-6-(3-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metil-anilina (1,00 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La

mezcla de reacción enfriada se inactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en heptano, gradiente de 0-60%) para producir 4-metil-3-(2-((R)-3-metilmorfolino)-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)anilina (rendimiento 95%). LCMS (*m/z*) (M+H) =482,2; Ta = 1,14 min.

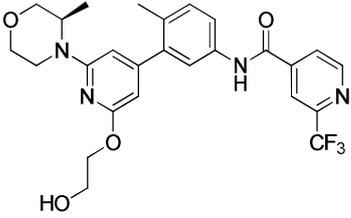
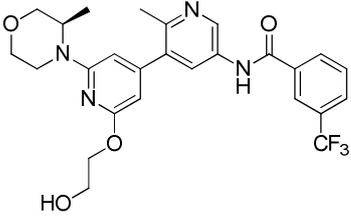
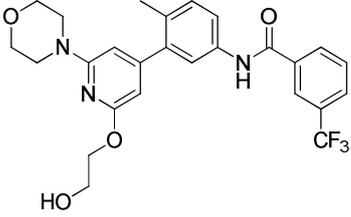
**Paso 4:** A una solución de 4-metil-3-(2-((R)-3-metilmorfolino)-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)anilina (1,0 equiv) y 3-(trifluorometil)ácido benzoico (1,1 equiv.) en DMA (0,3 M) a 25 °C se añadieron HOAT (1,3 equiv.), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (3 equiv.) y EDC (1,3 equiv) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM, gradiente de 0-10%) para producir N-(4-metil-3-(2-((R)-3-metilmorfolino)-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (rendimiento 71%). LCMS (*m/z*) (M+H) =600,3; Ta = 1,67 min.

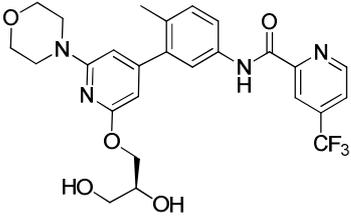
**Paso 5:** A una solución de N-(4-metil-3-(2-((R)-3-metilmorfolino)-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv) en MeOH (0,3 M) a 25 °C se añadió 4 M HCl acuoso (100 equiv) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 25 °C. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en heptano, gradiente de 0-10%) para producir N-(4-metil-3-(2-((R)-3-metilmorfolino)-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (rendimiento 71%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 8,28 - 8,16 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,91 - 3,70 (m, 3H), 3,60 (td, J = 11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,18 (td, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 2H). LCMS (*m/z*) (M+H) =516,2; Ta = 1,42 min.

Los siguientes productos intermedios de la Tabla 1 se prepararon mediante el Método 1 usando los materiales de partida apropiados:

Tabla 1

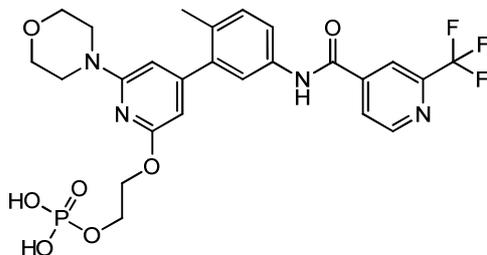
Producto intermedio	Estructura	Nombre	Datos Físicos
3		(R)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-(3-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,79 (dd, J = 4,8, 2,2 Hz, 0H), 8,17 (s, 0H), 7,98 - 7,91 (m, 0H), 7,66 - 7,55 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,3, 3,7 Hz, 0H), 6,15 (d, J = 1,7 Hz, 0H), 6,06 (d, J = 1,4 Hz, 0H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 3,97 (d, J = 11,2 Hz, 0H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 18,6, 7,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 0H), 3,23 - 3,12 (m, 0H), 2,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 18,7 Hz, 1H), 1,23 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H). LCMS ( <i>m/z</i> ) (M+H)=513,2; Ta = 1,29 min.
4		(R)-2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-(3-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 0H), 7,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 11,3, 3,3 Hz, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,60

			(td, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 3,18 (td, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 2H). LCMS (m/z) (M+H) =509,2; Ta = 1,29 min.
5		(R)-N-(3-(2-(2-hidroxi-etoksi)-6-(3-metil-morfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,08 - 6,03 (m, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 3H), 3,60 (td, J = 11,9, 3,1 Hz, 1H), 3,17 (td, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 2H). LCMS (m/z) (M+H) =517,1; Ta = 1,32 min.
6		(R)-N-(2'-(2-hidroxi-etoksi)-2-metil-6'-(3-metil-morfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 5,8, 4,2 Hz, 3H), 3,98 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 3H), 3,83 - 3,71 (m, 2H), 3,61 (td, J = 11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (td, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS (m/z) (M+H) =517,0; Ta = 1,14 min.
7		N-(3-(2-(2-hidroxi-etoksi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8,26 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 4H), 3,55 - 3,44 (m, 4H), 2,26 (s, 3H). LCMS (m/z) (M+H) =502,1; Ta = 1,52 min.

8		(S)-N-(3-(2-(2,3-dihidropropoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolina mida	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Cloruro de Metileno-d <sub>2</sub> ) δ 9,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,08 (tt, J = 5,8, 4,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 4H), 3,81 - 3,67 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 5,9, 4,0 Hz, 4H), 2,31 (s, 3H). LCMS (m/z) (M+H) =533,0; Ta = 1,41 min.
---	---	---	--

## EJEMPLO 1

2-((4-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato



5 A una solución agitada de N-(3-(2-(2-hidroxi)etoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) a -78 °C se añadió 2,6-lutidina (2,5 equiv.), y luego POCl<sub>3</sub> (2,0 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 horas y después se inactivó lentamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se dejó calentar hasta TA. La mezcla se vertió en un embudo de separación y se lavó dos veces con DCM. La capa acuosa obtenida se acidificó a pH 3 con HCl 6 M y se extrajo dos veces con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en H<sub>2</sub>O

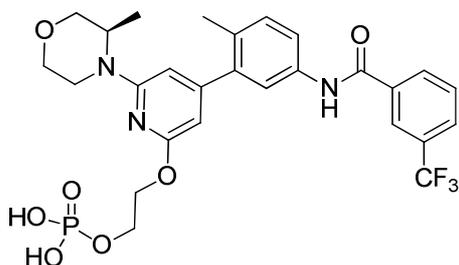
10 mínima, y luego se tituló Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado hasta que la mezcla alcanzó un pH de 10. La mezcla se agitó durante 30 min, se diluyó con MeOH, se adsorbió en Celite y se cargó deshidratado en una columna C18 pre-equilibrada con agua. Alternativamente, la mezcla de reacción se inactivó lentamente con una pequeña cantidad de agua y se dejó calentar hasta TA. Luego se tituló Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado en la mezcla hasta alcanzar un pH de 10. La mezcla se agitó durante 15 min, y después se diluyó con MeOH, se adsorbió en Celite y se cargó deshidratado en

15 una columna C18 pre-equilibrada con agua. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash eluyendo con agua y gradiente de acetonitrilo al 0-40%. Las fracciones de producto puro se combinaron y se liofilizaron. 2-((4-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato aislado fue la sal de sodio correspondiente en rendimiento de 40%. Opcionalmente y adicionalmente, este material puede ser recristalizado en EtOH/agua al 95% para proporcionar material puro y cristalino después de secar durante 72 h en una estufa de

20 vacío a 40 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,45 - 3,54 (m, 4 H) 3,74 - 3,83 (m, 4 H) 4,16 (q, J=5,60 Hz, 2 H) 4,47 (t, J=5,40 Hz, 2H) 6,06 (s, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=5,02, 1,00 Hz, 1 H) 8,30(s, 1 H) 8,90 (d, J=5,02 Hz, 1 H) LCMS (m/z) (M+H) = 583,3, Ta = 1,33 min.

## EJEMPLO 2

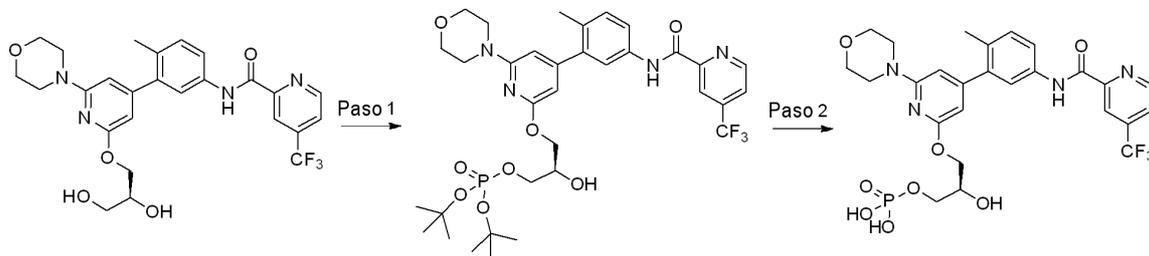
25 (R)-2-((4-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-6-(3-metilmorfolino)piridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato



5 A una solución agitada de N-(4-metil-3-(2-((R)-3-metilmorfolino)-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) a -78 °C se añadió 2,6-lutidina (2,5 equiv.), y luego se añadió  $\text{POCl}_3$  (2,0 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 horas y después se inactivó lentamente con una pequeña cantidad de agua y se dejó calentar a TA. Luego se tituló  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado en la mezcla hasta alcanzar un pH de 10. La mezcla se agitó durante 15 min, y después se diluyó con MeOH, se adsorbió en Celite y se cargó deshidratado en una columna C18 pre-equilibrada con agua. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía flash eluyendo con agua y gradiente de acetonitrilo al 0-40%. Las fracciones de producto puro se combinaron y se liofilizaron. (R)-2-((4-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-6-(3-metilmorfolino)piridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato aislado fue la sal de sodio correspondiente en rendimiento de 54%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,22 (d,  $J=6,53$  Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,17 (td,  $J=12,67, 3,76$  Hz, 1 H) 3,60 (td,  $J=11,80, 3,01$  Hz, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 2 H) 3,86 (d,  $J=13,05$  Hz, 1 H) 3,97 (dd,  $J=11,04, 3,01$  Hz, 1 H) 4,16 (q,  $J=5,52$  Hz, 2 H) 4,36 (d,  $J=6,53$  Hz, 1 H) 4,40 - 4,55 (m, 2 H) 6,02 (s, 1 H) 6,13 (s, 1 H) 7,27 (d,  $J=8,53$  Hz, 1 H) 7,51 (d,  $J=2,01$  Hz, 1 H) 7,67 (dd,  $J=8,03, 2,01$  Hz, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,88 (d,  $J=7,53$  Hz, 1 H) 8,20 (d,  $J=7,53$  Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS ( $m/z$ ) (M+H) = 595,9; Ta = 0,86 min.

## EJEMPLO 3

(R)-2-hidroxi-3-((4-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)picolinamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)propil dihidrógeno fosfato



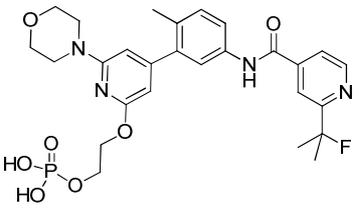
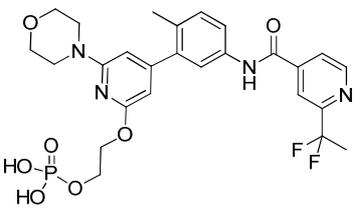
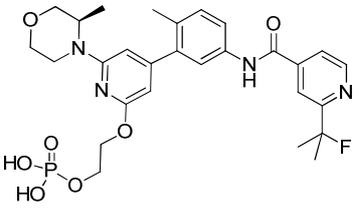
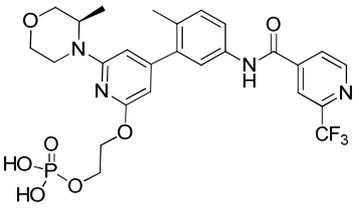
20 **Paso 1:** A una solución agitada de (S)-N-(3-(2-(2,3-dihidroxi)propoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida (1,0 equiv.) en piridina (0,2 M) a -20 °C se añadió fosforobromidato di-terc-butilo (6 equiv.). La mezcla se agitó a -20 °C durante 10 min y después se inactivó con MeOH y se dejó calentar a TA. La mezcla se concentró y después se repartió entre agua y acetato de etilo. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna de 5 um 30x50mm X-Bridge, gradiente de ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  al 55-80% con 5 mM de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para producir (R)-di-terc-butil-(2-hidroxi-3-((4-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)picolinamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)propil) fosfato (rendimiento 73%). (M+H) = 725,3; Ta = 1,65 min.

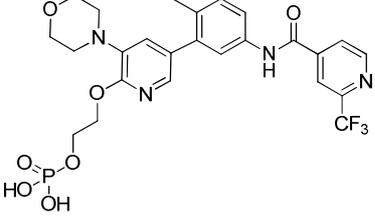
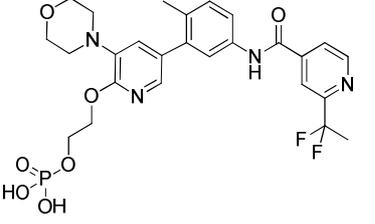
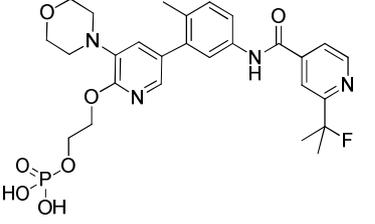
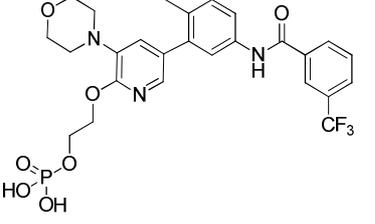
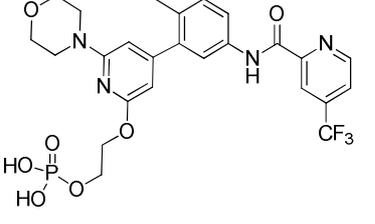
30 **Paso 2:** A una solución agitada de (R)-di-terc-butil-(2-hidroxi-3-((4-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)picolinamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)propil) fosfato (1,0 equiv.) en MeOH (0,5 M) a 0 °C se añadió HCl (4 M en dioxano, 120 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se concentró. El residuo se recolectó en MeCN/agua, se congeló y se liofilizó para producir (R)-2-hidroxi-3-((4-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)picolinamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)propil dihidrógeno fosfato (Rendimiento 96%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (s, 1H), 9,03 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,09 (dd,  $J = 5,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,06 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 4,30 (dd,  $J = 11,0, 4,8$  Hz, 1H), 4,16 (dd,  $J = 11,0, 6,0$  Hz, 1H), 4,01 (p,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 3,85 (tt,  $J = 7,9, 3,8$  Hz, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 6H), 3,52 - 3,42 (m, 6H), 2,24 (s, 3H). (M+H) = 613,1; Ta = 1,36 min.

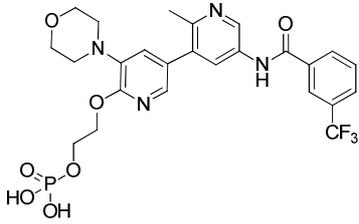
Los siguientes ejemplos de la Tabla 2 se prepararon a través de métodos similares a los descritos en los ejemplos anteriores usando materiales de partida apropiados.

TABLA 2

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos Físicos
4		(R)-2-((2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-5-(3-(trifluorometil)-benzamido)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)oxi)-etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,24 (d, J=6,53 Hz, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 3,14 - 3,26 (m, 1 H) 3,51 - 3,65 (m, 1 H) 3,70 - 3,82 (m, 2 H) 3,88 (d, J=12,30 Hz, 1 H) 3,98 (dd, J=11,04, 2,26 Hz, 1 H) 4,19 (d, J=3,76 Hz, 2 H) 4,38 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 4,43 - 4,55 (m, 2 H) 6,06 (s, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 7,75 (t, J=7,78 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,87 (d, J=2,01 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 597,0; Ta = 0,79 min.
5		2-((2-metil-6'-morfolino)-5-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 3,49 - 3,57 (m, 4 H) 3,73 - 3,85 (m, 4 H) 4,15 (q, J=5,52 Hz, 2 H) 4,48 (t, J=5,14 Hz, 2 H) 6,10 (s, 1 H) 6,25 (s, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 7,91 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,87 (d, J=2,26 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 583,1; Ta = 0,78 min.
6		(R)-2-((4-(5-(2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamido)-2-metilfenil)-6-(3-metilmorfolino)piridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,22 (d, J=6,78 Hz, 3 H) 2,03 (t, J=18,70 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,17 (td, J=12,67, 3,76 Hz, 1 H) 3,60 (td, J=11,67, 3,01 Hz, 1 H) 3,69 - 3,79 (m, 2 H) 3,82 - 3,89 (m, 1 H) 3,97 (dd, J=11,29, 3,26 Hz, 1 H) 4,15 (q, J=5,35 Hz, 2 H) 4,35 (d, J=6,53 Hz, 1 H) 4,41 - 4,54 (m, 2 H) 6,01 (s, 1 H) 6,13 (s, 1 H) 7,27 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=5,02, 1,25 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,79 (d, J=5,02 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 593,1; Ta = 0,84 min.
7		2-((4-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 4 H) 3,75 - 3,83 (m, 4 H) 4,17 - 4,28 (m, 2 H) 4,49 (t, J=5,07 Hz, 2 H) 6,08 (d, J=0,86 Hz, 1 H) 6,22 (d, J=0,61 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,25, 2,26 Hz, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H) 7,88 (d, J=7,82 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,95 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 582,0; Ta = 0,72 min.

9		2-((4-(5-(2-(2-fluoropropan-2-yl)isonicotinamido)-2-metilfenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,65 - 1,79 (m, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 3,46 - 3,56 (m, 4 H) 3,73 - 3,83 (m, 4 H) 4,15 (q, J=5,66 Hz, 2 H) 4,47 (t, J=5,32 Hz, 2 H) 6,07 (s, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 7,27 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,25, 2,26 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=5,07, 1,65 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,68 (d, J=5,14 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 575,1; Ta = 0,74 min.
10		2-((4-(5-(2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamido)-2-metilfenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2,03 (t, J=18,71 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,44 - 3,57 (m, 4 H) 3,70 - 3,84 (m, 4 H) 4,11 - 4,21 (m, 2 H) 4,47 (t, J=5,38 Hz, 2 H) 6,06 (d, J=0,73 Hz, 1 H) 6,19 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,31, 2,32 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=5,07, 1,53 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=0,73 Hz, 1 H) 8,79 (dd, J=5,14, 0,61 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 579,1; Ta = 0,72 min.
11		(R)-2-((4-(5-(2-(2-fluoropropan-2-yl)isonicotinamido)-2-metilfenil)-6-(3-metilmorfolino)piridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,23 (d, J=6,60 Hz, 3 H) 1,66 - 1,79 (m, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 3,18 (d, J=3,42 Hz, 1 H) 3,60 (d, J=2,69 Hz, 1 H) 3,71 - 3,80 (m, 2 H) 3,86 (d, J=12,96 Hz, 1 H) 3,97 (dd, J=11,25, 2,93 Hz, 1 H) 4,16 (q, J=5,38 Hz, 2 H) 4,36 (d, J=6,60 Hz, 1 H) 4,42 - 4,52 (m, 2 H) 6,02 (s, 1 H) 6,13 (s, 1 H) 7,27 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=8,19, 2,08 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=5,01, 1,34 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,68 (d, J=5,14 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 589,3; Ta = 0,74 min.
12		(R)-2-((4-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)-6-(3-metilmorfolino)piridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,22 (d, J=6,53 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,08 - 3,22 (m, 1 H) 3,60 (td, J=11,80, 3,01 Hz, 1 H) 3,69 - 3,80 (m, 2 H) 3,86 (d, J=13,05 Hz, 1 H) 3,97 (dd, J=11,29, 3,26 Hz, 1 H) 4,16 (q, J=5,52 Hz, 2 H) 4,36 (d, J=6,53 Hz, 1 H) 4,40 - 4,54 (m, 2 H) 6,01 (s, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,03, 2,01 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,90 (d, J=5,02 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 597,0, Ta = 0,79 min.

13		2-((5-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,10 - 3,18 (m, 4 H) 3,78 - 3,90 (m, 4 H) 4,22 (q, J=5,61 Hz, 2 H) 4,59 (t, J=5,40 Hz, 2 H) 7,15 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=5,02, 1,00 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,90 (d, J=5,02 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 583,0; Ta = 0,78 min.
14		2-((5-(5-(2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamido)-2-metilfenil)-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) □ ppm 2,03 (t, J=18,70 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,08 - 3,19 (m, 4 H) 3,79 - 3,89 (m, 4 H) 4,22 (q, J=5,77 Hz, 2 H) 4,59 (t, J=5,40 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H) 7,97 (dd, J=5,02, 1,51 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,80 (d, J=5,02 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 579,0; Ta = 0,76 min.
15		2-((5-(5-(2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamido)-2-metilfenil)-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1,67 - 1,77 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,11 - 3,18 (m, 4 H) 3,81 - 3,89 (m, 4 H) 4,22 (q, J=5,77 Hz, 2 H) 4,59 (t, J=5,40 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,77 (dd, J=5,02, 1,51 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,69 (d, J=5,02 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 575,0; Ta = 0,76 min.
16		2-((5-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,11 - 3,17 (m, 4 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 4,22 (q, J=5,77 Hz, 2 H) 4,59 (t, J=5,40 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,65 - 7,76 (m, 3 H) 7,88 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 581,8; Ta = 0,71 min.
17		2-((4-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)picolinamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,45 - 3,56 (m, 4 H) 3,75 - 3,84 (m, 4 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 4,48 (t, J=5,26 Hz, 2 H) 6,08 (d, J=0,86 Hz, 1 H) 6,21 (d, J=0,86 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,25, 2,38 Hz, 1 H) 7,90 (dt, J=5,01, 0,86 Hz, 1 H) 8,37 - 8,46 (m, 1 H) 8,95 (d, J=5,01

			Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 583.0, t <sub>R</sub> = 0.74 min.
18		2-((2'-metil-5-morfolino-5'-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-6-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 4 H) 3.78 - 3.90 (m, 4 H) 4.22 (q, J=5.75 Hz, 2 H) 4.62 (t, J=5.50 Hz, 2 H) 7.21 (d, J=2.08 Hz, 1 H) 7.69 - 7.79 (m, 2 H) 7.90 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.86 (d, J=2.45 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 583.0, t <sub>R</sub> = 0.62 min.

### ENSAYOS

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar a través de métodos in vitro e in vivo ampliamente conocidos. Los datos sobre la inhibición de Raf proporcionados en el presente documento se obtuvieron usando los siguientes procedimientos.

- 5 Detección de actividad de Raf in vitro: Se prepararon todas las enzimas RAF y sustrato de proteína MEK1 catalíticamente inactiva usando métodos convencionales in situ. ADNc de CARF se subclonó como proteína completa, con mutaciones activadoras de Y340E y Y341E, en un vector de expresión de baculovirus para la expresión de células de insecto Sf9. ADNc de h14-3-3 zeta se subclonó en un vector de expresión de baculovirus para la expresión de células de insecto Sf9. Células Sf9 que coexpresan ambas proteínas se lisaron, se sometieron a cromatografía con níquel inmovilizado y se eluyeron con imidazol. Se usó una segunda columna (columna de unión StreptII) y se eluyó con destiobiotina. Luego se eliminaron las etiquetas de proteínas usando la enzima Prescission y la proteína se purificó adicionalmente usando una etapa de flujo a través para eliminar las etiquetas.

C-Raf TR se refiere a una proteína C-Raf truncada, una mutación de delección Δ1-324. C-Raf FL se refiere a la proteína C-Raf de extensión completa.

- 15 MEK1 de extensión completa con una mutación en el sitio de unión K97R ATP inactivante se usa como un sustrato RAF. El ADNc de MEK1 se subclonó con una etiqueta N-terminal (his)<sub>6</sub> en un vector para la expresión de *E. coli*. El sustrato de MEK1 se purificó a partir de *E. coli* lisado mediante cromatografía de afinidad con níquel, seguida por intercambio de aniones. La preparación de MEK1 final fue biotinilada (Pierce EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotina) y se concentró.
- 20 Materiales para el ensayo: El tampón de ensayo es 50 mM de Tris, pH 7,5, 15 mM de MgCl<sub>2</sub>, albúmina de suero bovino (BSA) al 0,01% y 1 mM de ditioneitol (DTT); el tampón de parada es 60 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y Tween® 20 al 0,01%; b-Raf (V600E), activo; biotinilado Mek, quinasa muerta; kit de detección Alpha Screen (comercializado por PerkinElmer™, #6760617R); Anti fosfo-MEK1/2 (comercializado por Cell Signaling Technology, Inc. #9121); y placas de ensayo de 384 pocillos de bajo volumen (placas White Greiner®).
- 25 Condiciones del ensayo: b-Raf (V600E), aproximadamente 4 pM; c-Raf, aproximadamente 4 nM; Mek biotinilada, quinasa muerta, aproximadamente 10 nM; ATP, 10 μM para BRAF (V600E) y 1 μM para CRAF; tiempo de preincubación con compuestos, 60 minutos a temperatura ambiente; tiempo de reacción, 1 o 3 horas a temperatura ambiente.

- 30 Protocolo del ensayo: Se combinaron Raf y Mek biotinilada (quinasa muerta) a concentraciones finales 2X en tampón de ensayo (50 mM de Tris, pH 7,5, 15 mM de MgCl<sub>2</sub>, BSA al 0,01% y 1 mM de DTT) y se dispensaron 5 ml por pocillo en placas de ensayo (Placas de ensayo de 384 pocillos Greiner White #781207) con 0,25 ml de 40X de un compuesto de ensayo inhibidor de quinasa Raf diluido en 100% de DMSO. La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción de la actividad de quinasa Raf se inició mediante la adición de 5 ml por pocillo de 2X ATP diluido en tampón de ensayo. Después de 3 horas (b-Raf (V600E)) o 1 hora (c-Raf). Las reacciones se detuvieron y el producto fosforilado se midió usando un anticuerpo anti-p-MEK de conejo (Cell Signaling, #9121) y el Kit de detección (PerkinElmer # 6760617R) de IgG (ProteínaA) Alpha Screen, adicionando 10 mL al pocillo de una mezcla de anticuerpo (dilución 1:2000) y esferas de detección (1: 2000 dilución de ambas esferas) en tampón de parada/esferas (25 mM de EDTA, 50 mM de Tris, pH 7,5, Tween 20 al 0,01%). Las adiciones se llevaron a cabo en condiciones de oscuridad para proteger las esferas de detección de la luz. Se colocó una tapa en la parte superior de la placa y se incubó durante
- 40 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se leyó la luminiscencia en un instrumento PerkinElmer Envision. La concentración de cada compuesto para inhibición del 50% (IC<sub>50</sub>) se calculó por regresión no lineal utilizando el software de análisis de datos XL Fit.

5 La solubilidad de los compuestos de la invención se evaluó en un ensayo de solubilidad de alto rendimiento: los compuestos se recibieron como 10 mM de soluciones en DMSO. A continuación, la solución madre de DMSO se transfirió a una placa de microtitulación. El disolvente de DMSO se secó con un evaporador de disolvente (GeneVac). Después de la adición de la solución tampón (pH 6,8, pH 4,0 o FaSSIF), la placa se selló y se agitó durante 16-24 horas a temperatura ambiente. La placa se centrifugó para separación de fases y el sobrenadante se cuantificó usando un Sistema MS de alto Rendimiento RapidFire 365 (Agilent) acoplado con un espectrómetro de masas (Sciex), usando una curva de calibración construida con la misma solución madre de DMSO. Resultados de solubilidad ( $\mu\text{M}$ ) se obtuvieron por triplicado.

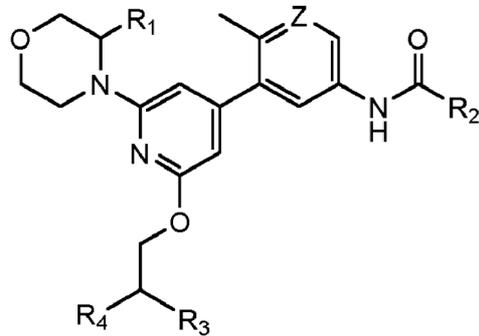
10 Usando los ensayos descritos anteriormente, los compuestos de la invención muestran la eficacia inhibitoria para C-Raf y tienen un mejor perfil de solubilidad en comparación con su correspondiente molécula no fosfato, tal como se detalla en la Tabla 3 a continuación.

15 Por ejemplo, 2-((4-(2-metil-5-(2-(trifluorometil)isonicotinamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)oxi)etil dihidrógeno fosfato (ejemplo 1) muestra una eficacia de inhibición de 0,1 nM para C-Raf. Además, el ejemplo 1 tiene una solubilidad de 874  $\mu\text{M}$ , lo cual representa una mejora superior a 48 veces en comparación con la molécula no fosfato correspondiente (N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida), la cual tiene una solubilidad de 18  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo	C-Raf ( $\mu\text{M}$ )	Solubilidad (no fosfato) ( $\mu\text{M}$ )	Solubilidad ( $\mu\text{M}$ )
1	0,0001	18	874
2	0,006	11	>1000
3	0,000024	14	987
4	0,0007	31	617
5	0,0001	107	725
6	0,0003	17	675
7	0,00005	5	124
9	0,0005	17	841
10	0,0003	12	635
11	0,002	22	>1000
12	0,002	16	939
13	0,00003	43	792
14	0,00004	177	897
15	0,0004	111	936
16	0,001	36	>1000
17	0,00002	8	253
18	0,00002		

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula la:



en donde:

5 R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y metil;

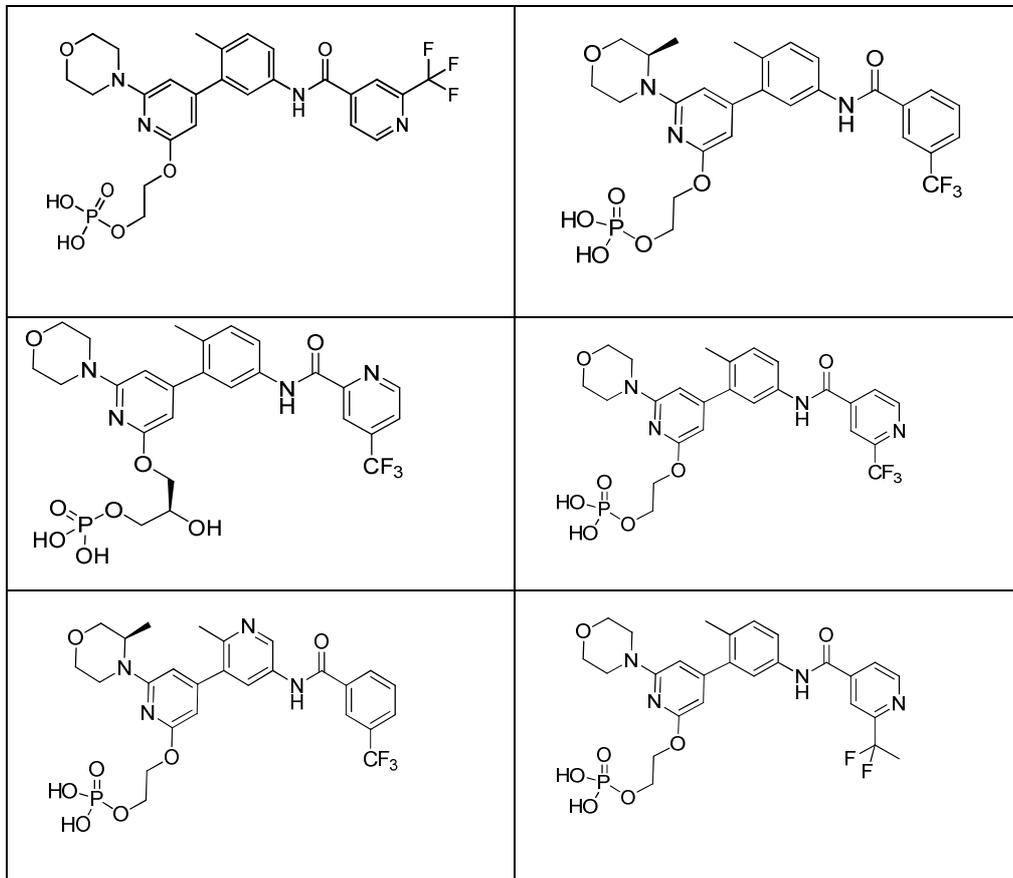
R<sub>2</sub> se selecciona entre piridinilo y fenilo; donde el fenilo o piridinilo pueden ser sustituidos con un grupo seleccionado entre trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y 2-fluoropropan-2-ilo;

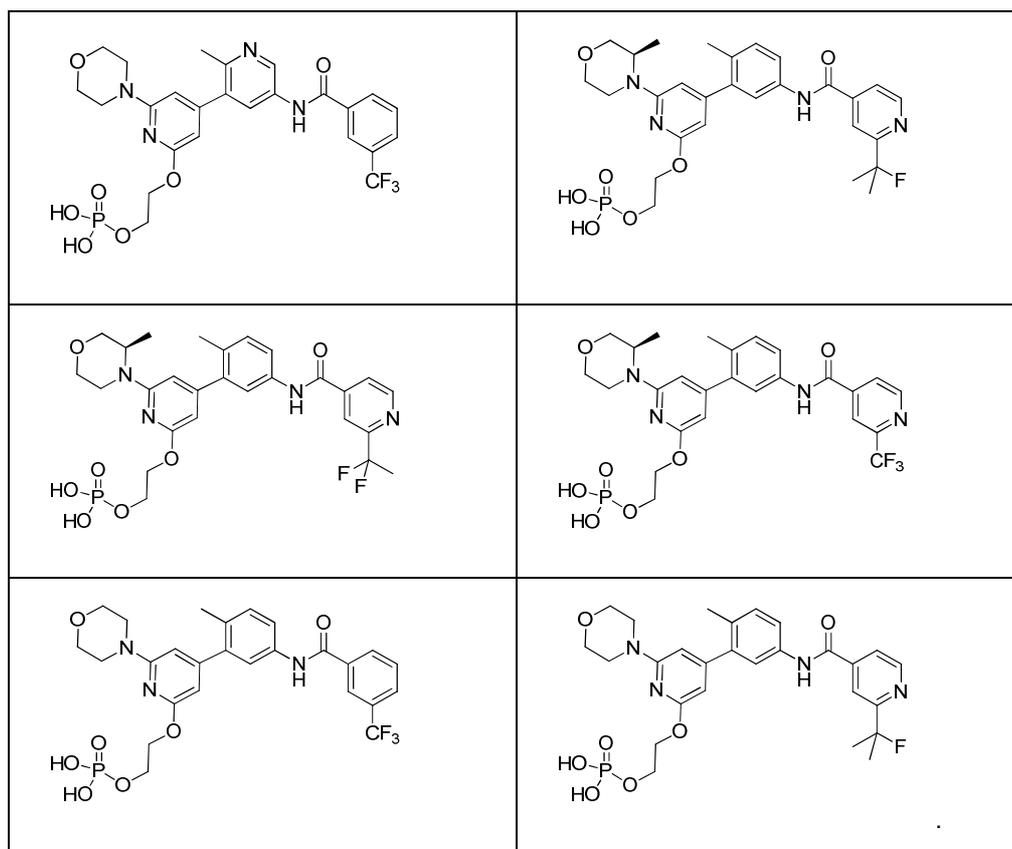
R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno y OH;

R<sub>4</sub> se selecciona entre 2-(fosfonooxi)metil y fosfonooxi; y

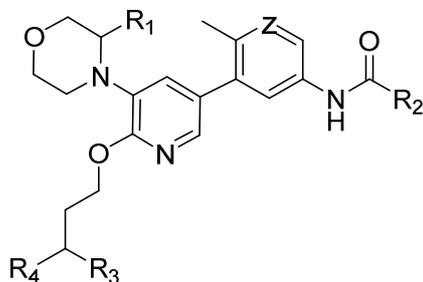
10 Z se selecciona entre N y CH; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:





3. El compuesto de fórmula Ib:



en donde:

R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno y metil;

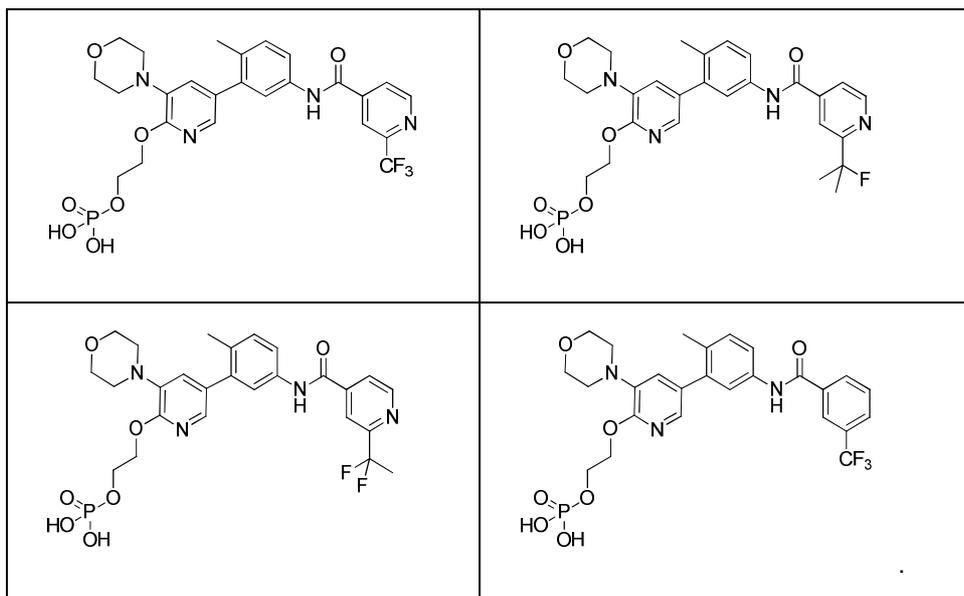
5 R<sub>2</sub> se selecciona entre piridinilo y fenilo; donde el fenilo o piridinilo pueden ser sustituidos con un grupo seleccionado entre trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y 2-fluoropropan-2-ilo;

R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno y OH;

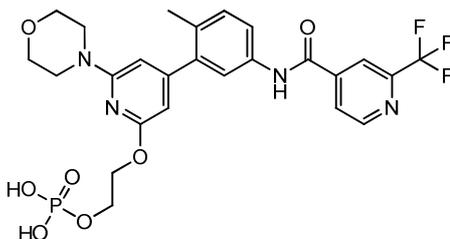
R<sub>4</sub> se selecciona entre 2-(fosfonooxi)metil y fosfonooxi; y

Z se selecciona entre N y CH; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:



5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula:



- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
7. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.
- 10 8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, donde el co-agente terapéuticamente activo se selecciona entre inhibidores de PI3K, otros inhibidores de la vía Raf, paclitaxel, docetaxel, temozolomida, platinos, doxorubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecan, gemcitabina, ifosfamida, etopósido e irinotecan.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 15 10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el uso es en el tratamiento contra el cáncer.
11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el cáncer se selecciona entre tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, sarcoma, tumores GI, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico y cánceres activados por mutaciones Ras.
- 25 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección caracterizada por niveles excesivos o no deseados de actividad de Raf.

14. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la afección se caracteriza por niveles excesivos o no deseados de actividad de B-Raf y/o C-Raf.