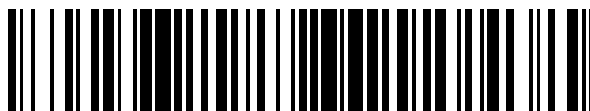


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 896**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/541** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013 PCT/IB2013/051915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13136254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 13711973 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2834236**

54 Título: **Compuestos de heterociclilo**

30 Prioridad:

**14.03.2012 IN KO02882012**

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

**12.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

Observaciones :

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

**ES 2 741 896 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de heterociclilo

5 **Campo de la invención**

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

10

**Referencia cruzada a una solicitud relacionada**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional India N.º 0288/KOL/2012, presentada el 14 de marzo de 2012.

15

**Antecedentes de la invención**

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

20

25

La supervivencia potenciada en las células cancerosas se potencia adicionalmente por la presencia de vías de señalización activadas anormalmente. Se sabe que una gran mayoría de los cánceres tienen mutaciones en las cascadas de señalización del factor de crecimiento que conducen a la activación constitutiva de estas vías. Dichas activaciones constitutivas se han observado en los receptores del factor de crecimiento que incluyen, pero sin limitación, el receptor del factor de crecimiento epidérmico - EGFR, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos - FGFR, el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos - HGF, etc. Además, se han notificado mutaciones activadoras en determinados receptores, así como en tirosina cinasas no receptoras, que incluyen, pero sin limitación, la tirosina cinasa receptora MET, la EGFR-tirosina cinasa, la tirosina cinasa Bcr-Abl, la tirosina cinasa Src, etc. La activación de las Ser-Thr cinasas, tales como Ras y las lípido cinasas, tales como las PI3-cinasas, también conduce a oncogénesis. La activación crónica de la señalización asociada a factores de crecimiento/citocinas/hormonas conduce a la activación de componentes corriente abajo inmediatos tales como Src, Ras, PI3-cinasa, etc. Estas cinasas activan adicionalmente efectores tales como MEK, ERK, AKT, que finalmente conducen a la activación de factores de transcripción que dotan a las células de un potencial proliferativo alto, una supervivencia mejorada, la subversión de las vías metabólicas y la inhibición de la apoptosis (Hanahan y Weinberg, *Cell*, 2000, Vol. 100, 57-70; Hanahan y Weinberg *Cell* 2011, Vol. 144, 646-674).

30

35

40

La cinasa MEK (cinasa de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPKK)) es un componente importante de la vía de supervivencia celular Ras-RAF-MEK-ERK. La vía Ras se activa mediante la unión de factores de crecimiento, citocinas y hormonas a sus receptores afines. En las células cancerosas, esta vía, sin embargo, se activa constitutivamente y conduce a la supervivencia aumentada de las células cancerosas, la proliferación celular, la angiogénesis y la metástasis. Los tumores que muestran una activación constitutiva de la cinasa Ras o MEK incluyen, pero sin limitación, los de colon, páncreas, mama, cerebro, ovario, pulmón y piel (Sebolt-Leopold y Herrera, *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4 937-947; Fukazawa et al., *Mol. Cancer Ther.* 2002, Vol. 1, 303-309). La activación de Ras (debido a la señalización corriente arriba o como resultado de mutaciones puntuales activadoras en el oncogén Ras) conduce a la fosforilación y activación de la cinasa Raf que, a su vez, fosforila y activa la cinasa MEK. La cinasa MEK1/2 fosforila y activa la cinasa ERK1/2 (también denominada cinasa MAP) que fosforila y regula adicionalmente la función de proteínas tales como Mcl-1, Bim y Bad que están implicadas en la supervivencia celular y la apoptosis. De este modo, la activación de esta cascada mediada por fosforilación conduce a una proliferación celular potenciada, a la supervivencia celular, a la disminución de la muerte celular que son necesarias para el inicio y el mantenimiento del fenotipo oncogénico (*Curr. Opin. Invest. Drugs*, 2008, 9, 614).

45

50

55

La cascada Ras-Raf-MEK-ERK desempeña un papel fundamental en la supervivencia y la proliferación de células cancerosas. Como tal, la inhibición de esta vía en cualquiera de estos niveles conduciría a la inhibición del crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células cancerosas. De hecho, ya se ha publicado que la inhibición de Ras o Raf conduce a la inhibición del crecimiento tumoral en modelos animales, así como en pacientes con cáncer. Sin embargo, el éxito con estos inhibidores se ha visto limitado a solamente determinados tipos de cáncer (por ejemplo, se ha aprobado el sorafenib, que inhibe la cinasa Raf, para el carcinoma de células renales). Por tanto, la inhibición de MEK es un enfoque novedoso hacia el control de esta vía en células cancerosas. Además, la posibilidad de diseñar inhibidores alostéricos también permite una selectividad potenciada que es crucial para disminuir los efectos tóxicos asociados a los inhibidores de cinasas.

60

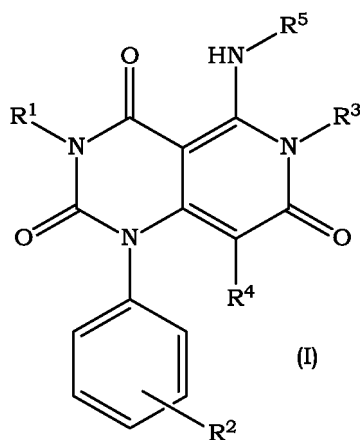
65

La vía MEK-ERK se activa en numerosas afecciones inflamatorias (Kyriakis y Avruch, 1996, Vol. 271, N.º 40, págs. 24313-24316; Hammaker et al., *J. Immunol.* 2004, 172, 1612-1618), incluyendo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y EPOC. MEK regula la biosíntesis de las citocinas inflamatorias TNF, IL-6 e IL-1. Se ha demostrado que los inhibidores de MEK interfieren con la producción/secreción de estas citocinas. Array BioPharma ha desarrollado un inhibidor de MEK innovador (ARRY 438162) e inició ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide (AR).

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

### Breve resumen de la invención

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

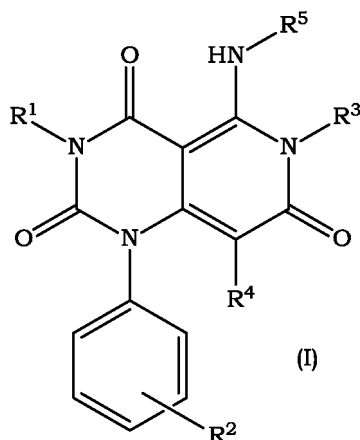


En la que, R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> se describen en detalle a continuación.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de MEK y muestran un efecto de regresión tumoral con, de forma prometedora, menos efectos secundarios.

### Descripción detallada de la invención

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



en la que,

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo sustituido o sin sustituir;

5 R<sup>5</sup> es arilo sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>;

10 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo sustituido o sin sustituir y cicloalqueno sustituido o sin sustituir;

15 cuando el grupo alquilo está sustituido, el grupo alquilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -OR<sup>10a</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo;

20 cuando el grupo cicloalquilo y el grupo cicloalqueno están sustituidos, el grupo cicloalquilo y el grupo cicloalqueno están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup> y -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo;

30 cuando el grupo arilo está sustituido, el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(alquilo)alquilo, -SO<sub>2</sub>N(H)alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo;

35 cuando el grupo heterociclilo está sustituido, el grupo heterociclilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes. Cuando los sustituyentes están en un anillo de carbono del "heterociclo", los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, oxo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>. Cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un anillo de nitrógeno del "heterociclo", los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)R<sup>10a</sup>, C(=O)OR<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo;

R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

45 R<sup>10a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R<sup>10b</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

50 En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

En otras realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclopropilo.

55 En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es metilo.

En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es metilo.

60 En determinadas realizaciones, R<sup>5</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>.

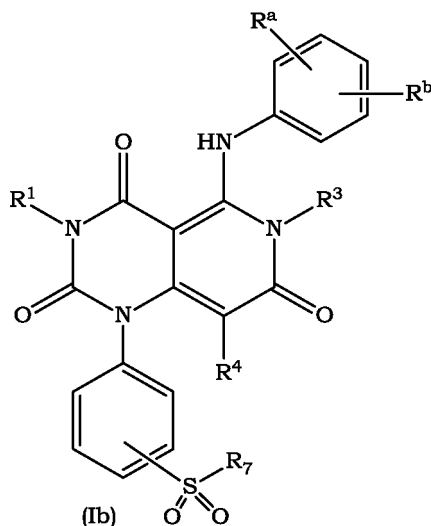
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan entre hidrógeno, halógeno y haloalquilo.

65 En otras realizaciones, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente flúor o yodo.

En determinadas realizaciones, R<sup>7</sup> es cicloalquilo sustituido o sin sustituir.

En otras realizaciones, R<sup>7</sup> es ciclopropilo.

5 En el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



En la que;

10 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son como se definen en la fórmula (I).

Los términos generales utilizados en cualquiera de las fórmulas en el presente documento pueden definirse como se indica a continuación; sin embargo, el significado establecido no debe interpretarse como limitante del alcance del término en sí.

15 El término "**alquilo**", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Preferentemente, la cadena alquílica puede contener de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, la cadena alquílica puede contener hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

25 El término "**alqueno**" como se usa en el presente documento, significa un grupo "alquilo" como se ha definido en el presente documento anteriormente que contiene de 2 a 20 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, pent-2-enilo, hex-3-enilo, alilo, vinilo y similares.

"Alquilo" y "alqueno" como se han definido en el presente documento anteriormente pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende oxo, halógeno, nitro, ciano, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo; en la que, R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; R<sup>10a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo; R<sup>10b</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

40 El término "**haloalquilo**" significa alquilo, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno, donde los grupos alquilo son como se han definido anteriormente. El término "halo" se usa en el presente documento indistintamente con el término "halógeno" y significa F, Cl, Br o I. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4-difluorociclohexilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo y similares. La expresión grupo "perhaloalquilo" se ha definido en el presente documento anteriormente en el que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos con halógeno, ejemplificado por trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

45 El término "**cicloalquilo**", como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 3 a 14 átomos de carbono, preferentemente un anillo de cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos también se

ejemplifican mediante un sistema de anillo monocíclico unido en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por una unión alquileo. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[3.2.0]heptanos, octahidro-1H-indeno. Los sistemas de anillos tricíclicos también se ejemplifican mediante un sistema de anillo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un enlace o una unión alquileo. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero sin limitación, triciclo[3.3.1.0<sup>3.7</sup>]nonano y triciclo[3.3.1.1<sup>3.7</sup>]decano (adamantano). El término cicloalquilo también incluye sistemas espiro en los que uno de los anillos está anulado en un solo átomo de carbono, dichos sistemas de anillos se ejemplifican por espiro[2.5]octano, espiro[4.5]decano, espiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,1'-ciclopentano], hexahidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-pentaleno].

El término "**cicloalqueno**" como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un doble enlace.

'cicloalquilo' y 'cicloalqueno' como se han definido en el presente documento anteriormente pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo; en la que, R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; R<sup>10a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo; R<sup>10b</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

El término "**arilo**" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado aromático monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno y similares. El grupo arilo también incluye hidrocarburos aromáticos bicíclicos y tricíclicos parcialmente saturados tales como tetrahidro-naftaleno. Dicho grupo arilo también incluye anillos arilo condensados con heteroarilo o anillos heterocíclicos tales como 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo; 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo; 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo; 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo; 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo; benzo[1,3]dioxol-4-ilo; benzo[1,3]dioxol-5-ilo; 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo; 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo; 2,3-dihidrobenzotien-4-ilo, 2-oxoindol-5-ilo.

El arilo como se ha definido en el presente documento anteriormente puede estar sustituido, o sin sustituir, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(alquilo)alquilo, -SO<sub>2</sub>N(H)alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo;

El término "**heteroarilo**" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 5-14 miembros, que tiene 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, N o S, y siendo el resto de los átomos del anillo carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique lo contrario), en el que al menos un anillo en el sistema de anillo es aromático. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos, o sin sustituir, con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolizino, imidazopiridilo, tetrazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo y benzo(b)tienilo, 2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c]isoxazolilo y similares.

El heteroarilo como se ha definido en el presente documento anteriormente puede estar sustituido, o sin sustituir, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, -O-alquilo, O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(alquilo)alquilo, -SO<sub>2</sub>N(H)alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo.

El término "**heterociclo**" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento, significa un grupo 'cicloalquilo' en el que uno o más de los átomos de carbono reemplazados por -O-, -S-, -S(O<sub>2</sub>)-, -S(O)-, -N(R<sup>m</sup>)-, -Si(R<sup>m</sup>)R<sup>n</sup>-, en la que, R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo. El heterociclo puede estar conectado al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano,

1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (sulfona de tiomorfolina), tiopiranilo y tritiano. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero sin limitación, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditioililo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El término heterociclo también incluye sistemas heterocíclicos unidos tales como azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[3.3.1]nonano y similares.

10 El grupo heterociclilo puede estar sustituido, o sin sustituir, en los carbonos del anillo con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, oxo, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>; los sustituyentes en el nitrógeno del anillo de 'heterociclo' se seleccionan entre alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)R<sup>10a</sup>, C(=O)OR<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo; R<sup>10a</sup> se selecciona entre alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo; R<sup>10b</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

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

25 El término "anulado" significa que el sistema de anillo que se tiene en cuenta se anula con otro anillo en un átomo de carbono del sistema cíclico o a lo largo de un enlace del sistema cíclico como en el caso de los sistemas de anillo condensados o espiró.

El término "unido" significa que el sistema de anillo que se tiene en cuenta contiene una unión alquilenos que tiene de 1 a 4 unidades de metileno que unen dos átomos de anillo no adyacentes.

30 Debe entenderse que las fórmulas (I) y (Ib) abarcan estructuralmente todos los tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables que pueden contemplarse a partir de la estructura química de los géneros que se describen en el presente documento.

35 Un compuesto, sus racematos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se han descrito en el presente documento anteriormente, en los que el compuesto de fórmula general I se selecciona entre el grupo que consiste en:

40 1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 1)

3-ciclopropil-1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 3)

45 1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 12)

50 La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en la inhibición de enzimas MEK, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad suficiente para inhibir dicha enzima. Dichos compuestos pueden usarse en un método para inhibir las enzimas MEK, comprendiendo el método poner en contacto dicha enzima MEK con una composición que comprende un compuesto de I, su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable, suficiente para inhibir dicha enzima, en el que dicha enzima inhibe la cinasa MEK, lo que ocurre dentro de la célula.

55 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por MEK en un individuo que padece dicho trastorno, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. Dichos compuestos pueden usarse en un método de tratamiento de un trastorno mediado por MEK en un individuo que padece dicho trastorno, comprendiendo el método administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I, su forma tautomérica o sus sales farmacéuticamente aceptables. Dicho método de tratamiento también puede combinarse con una terapia adicional tal como radioterapia, quimioterapia o una combinación de las mismas.

65 Los trastornos mediados por MEK como se ha indicado anteriormente incluyen enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunitarios, ictus, isquemia, trastorno cardíaco, trastornos neurológicos, trastornos fibrogenéticos, trastornos proliferativos, trastornos hiperproliferativos, tumores, leucemias, neoplasias, cánceres, carcinomas, enfermedades metabólicas y enfermedades malignas.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo que lo necesite, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. Dichos compuestos pueden usarse en un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo, comprendiendo el método administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I, su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable. La enfermedad proliferativa incluye cáncer, psoriasis, reestenosis, enfermedad autoinmunitaria o aterosclerosis.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria en un individuo que lo necesite, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. Dicho compuesto puede usarse en un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria en un individuo que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula I, su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable. La enfermedad inflamatoria incluye artritis reumatoide o esclerosis múltiple.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en la degradación, la inhibición del crecimiento o la destrucción de células cancerosas, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. Dicho compuesto puede usarse en un método para la degradación, la inhibición del crecimiento o la destrucción de células cancerosas, comprendiendo el método poner en contacto las células con una cantidad de una composición eficaz para la degradación, la inhibición del crecimiento o la destrucción de células cancerosas comprendiendo la composición un compuesto de fórmula I, su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable para su uso en la inhibición del aumento del tamaño tumoral, la reducción del tamaño de un tumor, la reducción de la proliferación tumoral o la prevención de la proliferación tumoral en un individuo del mismo, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz. Dicho compuesto puede usarse en un método de inhibición del aumento de tamaño tumoral, la reducción del tamaño de un tumor, la reducción de la proliferación tumoral o la prevención de la proliferación tumoral en un individuo que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición para inhibir el aumento de tamaño tumoral, reducir el tamaño de un tumor, reducir la proliferación tumoral o prevenir la proliferación tumoral, comprendiendo la composición un compuesto de fórmula I, su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable.

La vía MEK-ERK se activa en numerosas afecciones inflamatorias (Kyriakis y Avruch 1996, Vol. 271, N.º 40, págs. 24313-24316; Hamaker et al., *J Immunol* 2004; 172: 1612-1618), incluyendo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y EPOC. MEK regula la biosíntesis de las citocinas inflamatorias TNF, IL-6 e IL-1. Se ha demostrado que los inhibidores de MEK interfieren con la producción/secreción de estas citocinas.

La presente invención describe los inhibidores de la cinasa MEK para su uso en el tratamiento de trastornos que son impulsados por la hiperactivación, la activación anormal, la activación constitutiva, la mutación de ganancia de función de la cinasa MEK y/o sus cinasas sustrato que incluyen, pero sin limitación, ERK. Dichos trastornos abarcan trastornos hiperproliferativos que incluyen, pero sin limitación, psoriasis, queloides, hiperplasia de la piel, hiperplasia prostática benigna (HPB), tumores sólidos tales como cánceres del tracto respiratorio (incluyendo, pero sin limitación, carcinomas de pulmón microcíticos y no microcíticos), cerebro (incluyendo, pero sin limitación, glioma, meduloblastoma, ependimoma, tumores neuroectodérmicos y pineales), mama (incluyendo, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal y lobular in situ), órganos reproductivos (incluyendo, pero sin limitación, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva y sarcoma del útero), tracto digestivo (incluyendo, pero sin limitación, cánceres de esófago, de colon, colorrectales, gástricos, de vesícula biliar, pancreáticos, rectales, anales, del intestino delgado y de las glándulas salivales), vías urinarias (incluyendo, pero sin limitación, cánceres de vejiga, uréter, riñón, renales, uretrales y renales papilares), ojo (incluyendo, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma), hígado (incluyendo, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma), piel (incluyendo, pero sin limitación, melanoma, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel, cáncer de piel no melanoma), cabeza y cuello (incluyendo, pero sin limitación, cáncer laríngeo, nasofaríngeo, hipofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y cavidad oral y cáncer de células escamosas), tiroides, paratiroides y sus metástasis. Los trastornos hiperproliferativos también incluyen, leucemias (incluyendo, pero sin limitación, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas), sarcomas (incluyendo, pero sin limitación, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, linfosarcoma, rhabdomyosarcoma) y linfomas (incluyendo, pero sin limitación, linfoma no Hodgkin, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central).

La presente invención describe los inhibidores de la cinasa MEK para su uso en el tratamiento de determinados trastornos que implican una regulación anormal de la actividad cinasa extracelular de mitógenos incluyendo, pero sin limitación, hepatomegalia, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, diabetes, ictus, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, choque séptico o asma.



La presente invención describe los inhibidores de la cinasa MEK para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a la angiogénesis anormal, anormal y/o excesiva. Dichos trastornos asociados a la angiogénesis incluyen, pero sin limitación, crecimiento tumoral y metástasis, oclusión isquémica de la vena retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular, glaucoma neovascular, psoriasis, inflamación, artritis reumatoide, reestenosis de injerto vascular, reestenosis y reestenosis en stent.

Los compuestos mencionados en la presente invención pueden usarse como un agente terapéutico solo (único) o en combinación con otros agentes activos, incluyendo agentes quimioterápicos y agentes antiinflamatorios. Dichas combinaciones incluyen, pero sin limitación, la combinación de los inhibidores de la cinasa MEK con agentes antimetabólicos, agentes antiangiogénicos, agentes alquilantes, agentes antihiperproliferativos, antimetabolitos, agentes intercalantes de ADN, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de cinasas, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica o anti-hormonas.

La expresión "temperatura ambiente" denota cualquier temperatura que varíe entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 40 °C, excepto que, de lo contrario, se mencione específicamente en la memoria descriptiva.

Los intermedios y los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en forma pura de una manera conocida en sí, por ejemplo, retirando por destilación el disolvente al vacío y recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado, tal como pentano, dietil éter, isopropil éter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones, o sometándolo a uno de los métodos de purificación, tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) en un material de soporte adecuado, tal como alúmina o gel de sílice, usando un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. El método de CL-EM preparativa también se usa para la purificación de moléculas que se describen en el presente documento.

Las sales del compuesto de fórmula I pueden obtenerse disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que después se trata con el ácido o base deseado como se describe en Berge S.M. et al. "*Pharmaceutical Salts*, un artículo de revisión en *Journal of Pharmaceutical sciences* volumen 66, páginas 1-19 (1977)" y en el manual de propiedades, selección y uso de sales farmacéuticas de P.H. Einrich Stahland Camille G. wermuth, Wiley-VCH (2002). También pueden encontrarse listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977). Por ejemplo, la sal puede ser de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) o amonio.

El compuesto de la invención o una composición del mismo puede administrarse potencialmente como una sal de adición de ácido, neutralizada con base o de adición, farmacéuticamente aceptable, formada por reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o por reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La conversión en una sal se realiza mediante el tratamiento del compuesto base con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado. Normalmente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como dietil éter, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol y similares, y el ácido se añade en un disolvente similar. La mezcla se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C). La sal resultante precipita espontáneamente o puede extraerse de la solución con un disolvente menos polar.

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

Los profármacos pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado con un agente de derivatización adecuado. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden convertirse en ésteres mediante el tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un catalizador. Los ejemplos de restos de profármacos de alcohol escindibles incluyen restos de ésteres de alquilo inferior ramificados o no ramificados, sustituidos o sin sustituir, por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de alquilo inferior y dialquilamino inferior, por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo, ésteres de alquilo inferior y acilamino, ésteres de alquilo inferior y aciloxi (por ejemplo, éster de pivaloíloximetilo), ésteres de arilo, por ejemplo, éster de fenilo, ésteres de aril-alquilo inferior, por ejemplo, éster de bencilo, sustituido o sin sustituir, por ejemplo, con sustituyentes metilo, halo o metoxi, ésteres de arilo y aril-alquilo inferior, amidas, alquil-amidas inferiores, di-alquil amidas inferiores e hidroxilo amidas.

El término "profármaco" denota un derivado de un compuesto, derivado que, cuando se administra a animales de sangre caliente, por ejemplo, seres humanos, se convierte en el compuesto (fármaco). La escisión hidrolítica enzimática y/o química de los compuestos de la presente invención se produce de manera que se libere la forma probada del fármaco (fármaco de ácido carboxílico parental) y el resto o los restos se separen y sigan siendo atóxicos o se metabolicen de manera que no se produzcan efectos metabólicos tóxicos. Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico

puede esterificarse, por ejemplo, con un grupo metilo o grupo etilo para producir un éster. Cuando se administra un éster a un sujeto, el éster se escinde, de forma enzimática o no enzimática, de forma reductora, de forma oxidativa o de forma hidrolítica, para revelar el grupo aniónico. Un grupo aniónico puede esterificarse con restos (por ejemplo, ésteres de aciloximetilo) que se escinden para revelar un compuesto intermedio que posteriormente se descompone para producir el compuesto activo.

Los inhibidores mencionados en la presente invención pueden combinarse con agentes antiinflamatorios o agentes que muestren beneficios terapéuticos para afecciones que incluyen, entre otras, hepatomegalia, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, diabetes, ictus, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, choque séptico o asma, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, degeneración macular, glaucoma neovascular, psoriasis, inflamación, artritis reumatoide, reestenosis, reestenosis en el stent y reestenosis de injerto vascular.

La expresión "actividad cinasa anormal" se refiere a cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa o del polipéptido que codifica. Los ejemplos de dicha actividad cinasa anormal incluyen, pero sin limitación, la sobreexpresión del gen o polipéptido, la amplificación génica, mutaciones que producen actividad cinasa hiperactiva o activa constitutivamente, mutaciones genéticas, supresiones, sustituciones, adiciones y similares.

Por tanto, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, sus formas tautoméricas, sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con los vehículos, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables habituales y similares.

El vehículo (o excipiente) farmacéuticamente aceptable es preferentemente uno que sea químicamente inerte al compuesto de la invención y uno que no tenga efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Dichos vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina (por ejemplo, solución salina al 0,9 %), Cremophor EL (que es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno disponible de Sigma Chemical Co., San Luis, MO) (por ejemplo, 5 % de Cremophor EL/5 % de etanol/90 % de solución salina, 10 % de Cremophor EL/90 % de solución salina o 50 % de Cremophor EL/50 % de etanol), propilenglicol (por ejemplo, 40 % de propilenglicol/10 % de etanol/50 % de agua), polietilenglicol (por ejemplo, 40 % de PEG 400/60 % de solución salina) y alcohol (por ejemplo, 40 % de etanol/60 % de agua). Un vehículo farmacéutico preferido es polietilenglicol, tal como PEG 400 y en particular una composición que comprenda 40 % de PEG 400 y 60 % de agua o solución salina. La elección del vehículo se determinará en parte por el compuesto particular elegido, así como por el método particular utilizado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia diversidad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intratecal o por vía intramuscular. De este modo, la invención proporciona composiciones para la administración parenteral que comprenden una solución del compuesto de la invención disuelto o suspendido en un vehículo aceptable adecuado para la administración parenteral, incluyendo soluciones de inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas.

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

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

Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen metales alcalino grasos, amonio y sales de trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio y haluros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos, tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso y copolímeros de polioxitileno polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil- $\beta$ -aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contendrán normalmente de aproximadamente el 0,5 % o menos a aproximadamente el 25 % o más en peso de un compuesto de la invención en solución. Pueden usarse conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, dichas composiciones pueden contener uno más tensioactivos no iónicos que tengan un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, del inglés *hydrophile-lipophile balance*) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones normalmente variará preferentemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitano, tales como monooleato de sorbitano y aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitarias o de dosis múltiples, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Las formulaciones tópicas, incluyendo las que son útiles para la liberación transdérmica de fármacos, son bien conocidas por los expertos en la materia y son adecuadas en el contexto de la presente invención para la aplicación a la piel.

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

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede prepararse en formulaciones de aerosol para administrarse por inhalación. Un compuesto o epímero de la invención se suministra preferentemente en forma finamente dividida junto con un tensioactivo y un propulsor. Los porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % en peso. El agente tensioactivo debe ser, por supuesto, atóxico y preferentemente soluble en el propulsor. Son representantes de dichos tensioactivos los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, tales como los ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Pueden emplearse ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 5 %. El resto de la composición es generalmente propulsor. También puede incluirse un vehículo según se desee, por ejemplo, lecitina, para la entrega intranasal. Estas formulaciones en aerosol pueden colocarse en propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tal como en un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones en aerosol pueden usarse para pulverizar la mucosa.

Adicionalmente, el compuesto de la invención puede fabricarse en forma de supositorios mediante la mezcla con una diversidad de bases, tales como bases emulsionantes o bases hidrosolubles. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de pulverización que contengan, además del ingrediente compuesto, dichos vehículos que se sabe en la técnica que son apropiados.

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

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

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

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

Las dosis adecuadas y las pautas de dosificación pueden determinarse mediante técnicas convencionales de búsqueda de intervalo conocidas por los expertos en la materia. En general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto de la presente invención. Posteriormente, se aumenta la dosis en incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, se usarían más habitualmente dosis de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente.

A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis del uno o más agentes farmacéuticamente activos que se describen en el presente documento para los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección como se ha descrito anteriormente puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg o 1 mg/kg de peso corporal por día. La dosis del uno o más agentes farmacéuticamente activos que se describen en el presente documento para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto tratado por día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg/kg de peso corporal por día.

Los términos "tratar", "prevenir", "mejorar", e "inhibir", así como las palabras derivadas de los mismos, como se usan en el presente documento, no implican necesariamente el 100 % o un tratamiento, prevención, mejora o inhibición completos. En cambio, existen grados variables de tratamiento, prevención, mejora e inhibición que un experto en la materia reconoce que tienen un beneficio o efecto terapéutico potencial. A este respecto, los métodos desvelados pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejora o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, que incluye síntomas o afecciones del mismo, puede reducirse, por ejemplo, en un 100 %, un 90 %, un 80 %, un 70 %, un 60 %, un 50 %, un 40 %, un 30 %, un 20 % o un 10 %. Además, el tratamiento, prevención, mejora o inhibición proporcionados por el método de la invención pueden incluir el tratamiento, prevención, mejora o inhibición de una o más afecciones o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. Asimismo, para los fines del presente documento, "tratamiento", "prevención", "mejoría", o "inhibición" pueden abarcar el retraso del inicio del trastorno o un síntoma o afección del mismo.

De acuerdo con la invención, el término sujeto incluye un "animal" que a su vez incluye un mamífero tal como, sin limitación, el orden Rodentia, tal como ratones, y el orden Lagomorpha, tal como conejos. En un aspecto, los mamíferos son del orden Carnivora, incluyendo los felinos (gatos) y los caninos (perros). En otro aspecto, los mamíferos son del orden Artiodactyla, incluyendo los bovinos (vacas) y los porcinos (cerdos) o del orden Perissodactyla, incluyendo los equinos (caballos). En un aspecto adicional, los mamíferos son del orden Primates, Ceboidea o Simioides (monos) o del orden Anthropoidea (seres humanos y simios). En otro aspecto más, el mamífero es el ser humano.

## 65 Método general de preparación

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

- 5 Sin embargo, no debe interpretarse que la divulgación limite el alcance de la invención que llega al compuesto de fórmula (I) desvelado anteriormente.

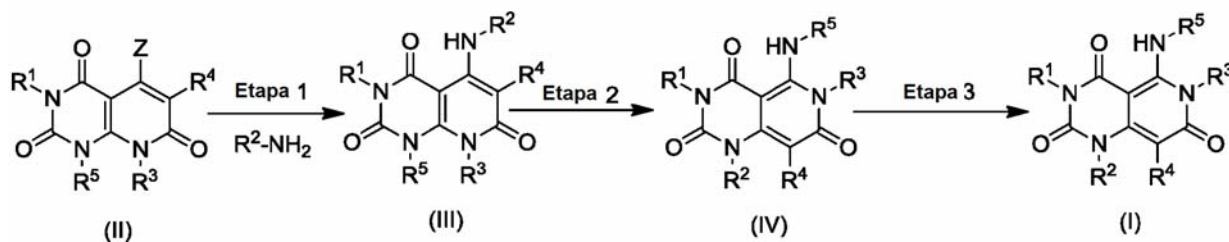
En los esquemas 1 y 2 a continuación, R<sup>2</sup> corresponde al grupo -Ph-R<sup>2</sup> en los compuestos de fórmula (I) como se reivindica.

10

### Esquema 1 (R<sup>1</sup> es H)

El compuesto de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es H, puede prepararse como se muestra en el Esquema 1, cuyos detalles se proporcionan a continuación.

15



Esquema 1

#### Etapa 1:

- 20 El compuesto de fórmula (II) donde R<sup>1</sup> es un grupo protector de N, puede convertirse en un compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar el compuesto de II (Z es cualquier grupo saliente adecuado como Cl, Br, I, -O(SO)<sub>2</sub>(4-MePh), -O(SO)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O(SO)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> etc.) con R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub> en presencia de una base adecuada como 2,6-lutidina, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, KH, n-BuLi, bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS), etc., en un disolvente como THF, DMF, DMSO, etc., a una temperatura que varía de aproximadamente -78 °C a
- 25 aproximadamente 150 °C.

#### Etapa 2

- 30 El compuesto de fórmula (III) donde R<sup>1</sup> es un grupo protector de N, puede convertirse en un compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una base adecuada tal como NaOMe, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> etc. en un disolvente como metanol, etanol, THF, DMF, etc. a una temperatura que varía de aproximadamente -78 °C y aproximadamente 150 °C.

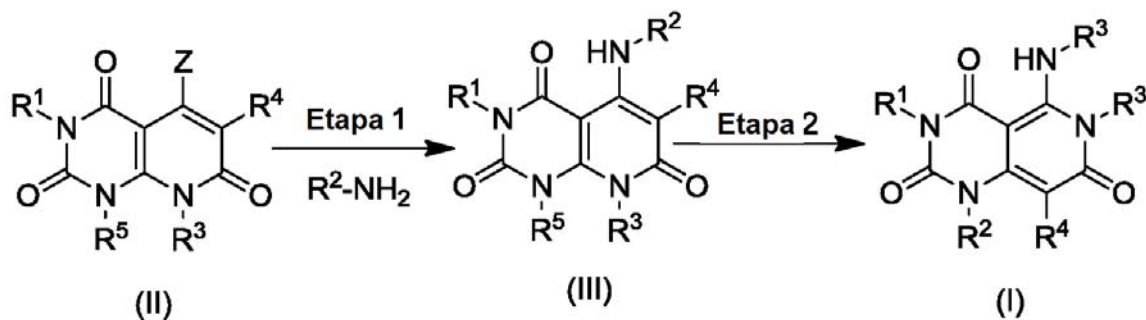
#### Etapa 3:

- 35 El compuesto de fórmula (IV) donde R<sup>1</sup> es un grupo protector de N, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con agentes de desprotección de N adecuados tales como AlCl<sub>3</sub>, Pd-C/H<sub>2</sub>, etc. en un disolvente como Anisol, Tolueno, Xileno, THF, DMF, DMSO etc. a una temperatura que varía de aproximadamente -78 °C y aproximadamente 150 °C.

40

### Esquema 2:

- 45 El compuesto de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir, puede prepararse como se representa en el Esquema 2, cuyos detalles se proporcionan a continuación.



Esquema 2

**Etapa 1:**

- 5 El compuesto de fórmula (II) donde  $R^1$  se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir, puede convertirse en un compuesto de fórmula (III) haciendo reaccionar el compuesto de II (Z es cualquier grupo saliente adecuado como Cl, Br, I,  $-\text{O}(\text{SO})_2(4\text{-MePh})$ ,  $-\text{O}(\text{SO})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}(\text{SO})_2\text{CF}_3$  etc.) con  $R^2\text{-NH}_2$  en presencia de una base adecuada como 2,6-lutidina, 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , NaH, KH, n-BuLi, bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS), etc., en un disolvente como THF, DMF, DMSO, etc., a una temperatura que varía de aproximadamente  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $150\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Etapa 2**

- 15 El compuesto de fórmula (III) donde  $R^1$  se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir, puede convertirse en compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una base adecuada tal como NaOMe,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  etc. en un disolvente como metanol, etanol, THF, DMF, etc. a una temperatura que varía de aproximadamente  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $150\text{ }^\circ\text{C}$ .

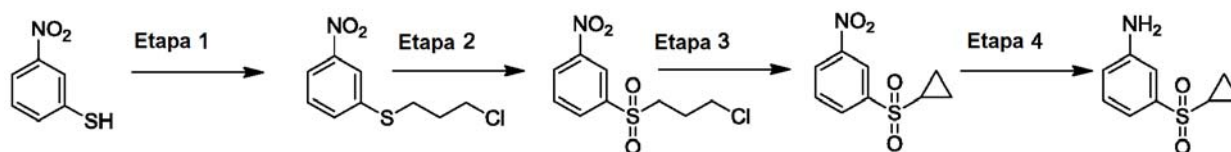
- 20 Los intermedios y los compuestos de la presente invención se obtienen en forma pura de una manera conocida en sí, por ejemplo, retirando por destilación el disolvente al vacío y recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado, tal como pentano, dietil éter, isopropil éter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones, o sometándolo a uno de los métodos de purificación, tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) en un material de soporte adecuado, tal como alúmina o gel de sílice usando un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. El método de CL-EM preparativa también se usa para la purificación de moléculas que se describen en el presente documento.

- 30 Se obtienen sales del compuesto de fórmula I disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo, en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que después se trata con el ácido o la base deseada como se describe en Berge S. M. et al. "Pharmaceutical Salts, un artículo de revisión en *Journal of Pharmaceutical sciences* volumen 66, páginas 1-19 (1977)" y en el manual de propiedades, selección y uso de sales farmacéuticas de P.H. Einrich Stahland Camille G.wermuth, Wiley-VCH (2002).

**Ejemplos y ejemplos de referencia**

- 35 Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y, por tanto, no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de la presente invención. Todos los espectros de  $\text{RMN}^1\text{H}$  se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se indican en unidades  $\delta$  campo abajo del patrón interno tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento interprotón se indican en hercios (Hz).

- 45 A menos que se indique lo contrario, el tratamiento incluye la distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y la acuosa indicada entre paréntesis, la separación de las capas y el secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, incluye la purificación mediante técnicas cromatográficas en gel de sílice, generalmente usando una fase móvil con polaridad adecuada. Se usan en el texto las siguientes abreviaturas: DMSO- $d_6$ : Hexadeuterodimetil sulfóxido; DMSO: Dimetilsulfóxido, DMF: N,N-dimetilformamida, DMA: Dimetilacetamida, THF: Tetrahydrofurano, TFA: Ácido trifluoroacético, DAST: Trifluoruro de dietilaminoazufre; DCM: Diclorometano, m-CPBA: Ácido *meta*-cloroperoxisbenzoico, EDC: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, *J*: Constante de acoplamiento en unidades de Hz, TA o ta: temperatura ambiente ( $22\text{-}26\text{ }^\circ\text{C}$ ), Ac.: acuoso, AcOEt: acetato de etilo, equiv. o eq.: equivalentes y h. o h: hora u horas

**Intermedios:****Intermedio i: Síntesis de 3-(ciclopropilsulfonil)anilina**

5

**Etapa 1: Síntesis de 3-(3-cloropropil)(3-nitrofenil)sulfano**

10 A una suspensión de 3-nitrobenzenotiol (2,3 g, 14,82 mmol) y NaOH (1,186 g, 29,6 mmol) en etanol (40,0 ml) se le añadió 1-bromo-3-cloropropano (1,75 ml, 17,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera inerte durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando EtOAc al 15 % en hexano como eluyente para proporcionar 3-(3-cloropropil)(3-nitrofenil)sulfano (2,92 g, 12,60 mmol, rendimiento del 85 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14-8,16 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,2 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H). CGEM: 231,04 [M<sup>+</sup>]

**Etapa 2: Síntesis de 1-((3-cloropropil)sulfonil)-3-nitrobenzoceno**

20 Se añadió m-CPBA (7,45 g, 32,4 mmol) a una solución de 3-(3-cloropropil)(3-nitrofenil)sulfano (3 g, 12,95 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (50 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas y se filtró para retirar la mayor parte del ácido benzoico. El filtrado se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y se lavó con NaOH ac. al 10 % (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 %:hexano para proporcionar 1-((3-cloropropil)sulfonil)-3-nitrobenzoceno (2,75 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (s a, 1H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H). CGEM: 262,96 [M<sup>+</sup>]

**Etapa 3: Síntesis de 1-(ciclopropilsulfonil)-3-nitrobenzoceno**

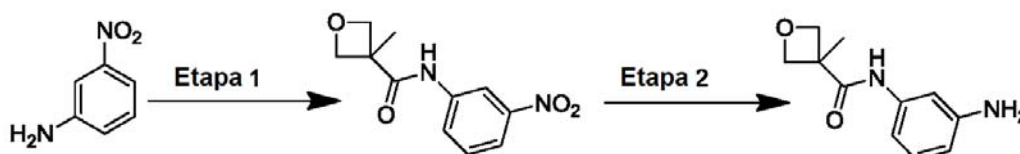
30 Se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,13 g, 18,96 mmol) a una solución de 1-((3-cloropropil)sulfonil)-3-nitrobenzoceno (2 g, 7,58 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) a TA. La solución resultante se agitó a TA durante 5 h. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se retiró y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó al vacío para obtener 1-(ciclopropilsulfonil)-3-nitrobenzoceno (1,206 g, 5,31 mmol, rendimiento del 70 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s a, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 2H). CGEM: 227,01 [M<sup>+</sup>]

**Etapa 4: Síntesis de 3-(ciclopropilsulfonil)anilina**

40 Se añadió trietilsilano (14 ml, 88 mmol) gota a gota a una suspensión de 1-(ciclopropilsulfonil)-3-nitrobenzoceno (2 g, 8,80 mmol) y Pd/C (10 %, 250 mg) en MeOH (25 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó al vacío y se trituró en hexano para obtener los cristales que se recogieron por filtración para proporcionar 3-(ciclopropilsulfonil)anilina (1,44 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,74-2,70 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 4H). CGEM: 197,03 [M<sup>+</sup>].

**Intermedio ii: Síntesis de N-(3-aminofenil)-3-metiloxetano-3-carboxamida**

50

**Etapa 1: Síntesis de 3-metil-N-(3-nitrofenil)oxetano-3-carboxamida**

55 A una solución agitada de 3-nitroanilina (0,297 g, 2,153 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico (0,250 g, 2,153 mmol) y EDC.HCl (0,619 g, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío, el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato

de etilo (7 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (400 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,45 (t, 1H, J = 2 Hz), 8,06 (s a, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 4 Hz), 4,95 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 4,65 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 1,68 (s, 3H). CGEM: 236 (M+)

5

### **Etapa 2: Síntesis de N-(3-aminofenil)-3-metiloxetano-3-carboxamida**

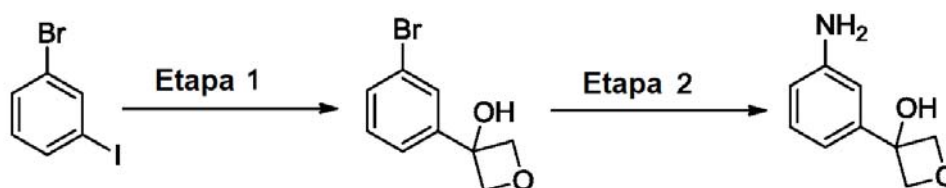
En una solución agitada de 3-metil-N-(3-nitrofenil)oxetano-3-carboxamida (0,5 g, 2,117 mmol) en acetato de etilo (5 ml), se añadió Pd/C al 10 % (0,225 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,400 g).

10

CGEM: 206 (M+).

### **Intermedio iii: Síntesis de 3-(3-aminofenil)oxetan-3-ol**

15



### **Etapa 1: Síntesis de 3-(3-bromofenil)oxetan-3-ol**

A una solución agitada de 1-bromo-3-yodobenceno (0,500 g, 1,767 mmol) en THF (5 ml), a 78°C se le añadió n-butillitio (1,1 ml, 1,767 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h, después se añadió oxetan-3-ona (0,127 g, 1,767 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante una hora y se añadió solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (5 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para proporcionar el producto del título (80 mg).

20

25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (t, 1H, J = 2 Hz), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,32 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,60-5,57 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 4H), 2,52 (s, 1H).

### **Etapa 2: Síntesis de 3-(3-aminofenil)oxetan-3-ol**

A una mezcla agitada de 3-(3-bromofenil)oxetan-3-ol (0,2 g, 0,873 mmol) en una solución acuosa se le añadieron amoníaco (1 ml), óxido de cobre (II) (0,069 g, 0,873 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (10 ml), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,1 g).

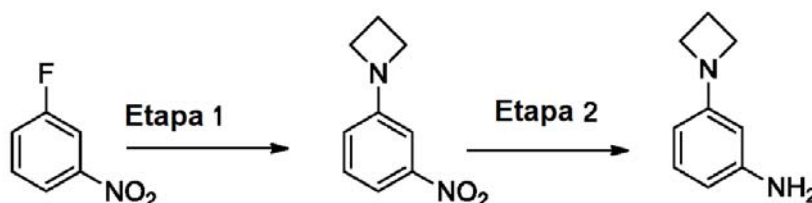
30

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,0-6,97 (m, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 4,90 (s, 4H), 3,79 (s a, 2H), 3,02 (s a, 1H). CGEM: 165 (M+).

### **Intermedio iv: Síntesis de 3-(azetidín-1-il)anilina**

40



### **Etapa 1: Síntesis de 1-(3-nitrofenil)azetidina**

Una mezcla agitada de 1-fluoro-3-nitrobenceno (0,305 g, 2,161 mmol), azetidina.HCl (0,2 g, 2,161 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,747 g, 5,40 mmol) en DMSO (5 ml) se calentó a 86 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (25 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto en bruto, que después se purificó mediante cromatografía en columna (40 mg).

45

50

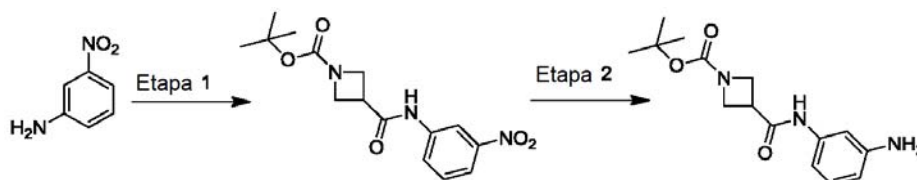
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,55-7,52 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 6,70-6,67 (m, 1H), 3,97 (t, 4H, J = 7,6 Hz), 2,48-2,41 (m, 2H). CGEM: 178 (M+).



**Etapa 2: Síntesis de 3-(azetidín-1-il)anilina**

A una solución agitada de 1-(3-nitrofenil)azetidina (0,040 g, 0,224 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 0,01 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 12 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 90 %).

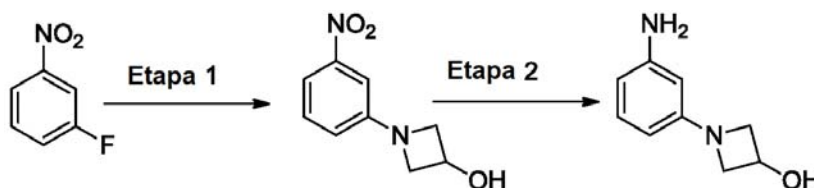
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,02 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 6,12-6,10 (m, 1H), 5,93-5,90 (m, 1H), 5,80-5,79 (m, 1H), 3,85 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz), 3,59 (s a, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H). CGEM: 148 (M<sup>+</sup>)

**10 Intermedio v: Síntesis de 3-((3-aminofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo****15 Etapa 1: Síntesis de 3-((3-nitrofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A 3-nitroanilina (0,137 g, 0,994 mmol) en piridina (6 ml) se le añadieron ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (0,5 g, 2,485 mmol) y EDC. HCl (0,715 g, 3,73 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción anterior diluida con agua (10 ml) se extrajo con 7 ml de cloroformo, 3 veces: IPA (3:1). La capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 38 %). IEN-EM m/z: 322 (M+1).

**20 Etapa 2: Síntesis de 3-((3-aminofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución agitada de 3-((3-nitrofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,3 g, 0,934 mmol) en metanol (10 ml) se le añadieron formiato de amonio (0,3 g, 4,76 mmol) y Pd/C (10 %, 0,05 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, puesto que la reacción no se había completado así que, se añadieron de nuevo Pd/C (0,05 g) y formiato de amonio (0,3 g, 4,76 mmol) y se continuó la agitación durante 6 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (200 mg). IEN-EM m/z: 292 (M+1).

**35 Intermedio vi: Síntesis de 1-(3-aminofenil)azetidín-3-ol****40 Etapa 1: Síntesis de 1-(3-nitrofenil)azetidín-3-ol**

Se tomó clorhidrato de azetidín-3-ol (1,0 g, 9,13 mmol) en DMSO y se añadió 1-fluoro-3-nitrobenzene (1,0 g, 7,09 mmol) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,449 g, 17,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua, que después se extrajo con acetato de etilo (8 ml, 3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título 1-(3-nitrofenil)azetidín-3-ol (0,73 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (dd, 1H, *J* = 1,6 y 8 Hz), 7,33 (t, 1H, 8 Hz), 7,24 (t, 1H, *J* = 2 Hz), 6,73-6,71 (m, 1H), 4,86-4,84 (m, 1H), 4,28-4,26 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 2,18 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz). IEN-EM [m/z = 194 [M+1]].

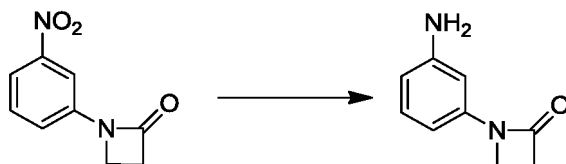
**50 Etapa 2: Síntesis de 1-(3-aminofenil)azetidín-3-ol**

En acetato de etilo (10 ml), se tomó 1-(3-nitrofenil)azetidín-3-ol (0,43 g, 2,214 mmol) y se añadió Pd/C (10 %, 0,04 g) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, el residuo se lavó con acetato de etilo (5 ml, 3 veces). El filtrado combinado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (0,35 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,01 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,15-6,12 (m, 1H), 5,95-5,92 (m, 1H), 5,81 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 4H), 1,73 (s a, 1H). IEN-EM [m/z = 164 [M+1]].

#### Intermedio vii: Síntesis de 1-(3-aminofenil)azetidín-2-ona

5



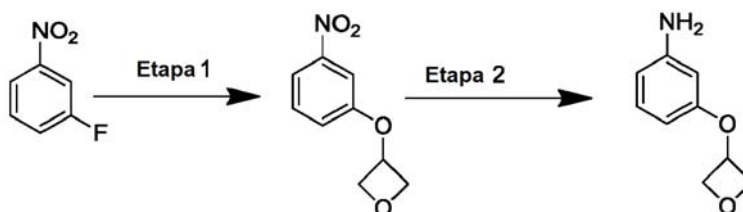
A una mezcla de 1-(3-nitrofenil)azetidín-2-ona (600 mg, 3,12 mmol), formiato de amonio (591 mg, 9,37 mmol) y metanol (40 ml) a 0 °C, se le añadió Pd/C (10 %, 0,17 g) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto sólido de color amarillo (230 mg).

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 3,75 (s a, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 4,4 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 4,4 Hz).

15

#### Intermedio viii: Síntesis de 3-(oxetan-3-iloxi)anilina



#### Etapa 1: Síntesis de 3-(3-nitrofenoxi)oxetano

Se tomó oxetan-3-ol (578 mg, 7,80 mmol) en THF (8 ml) en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C, se añadió KOtBu (962 mg, 8,58 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, se añadió 1-fluoro-3-nitrobenzene (0,41 ml, 3,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió agua (50 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar un producto sólido de color amarillo (350 mg).

25

CGEM: 195 (M+)

30

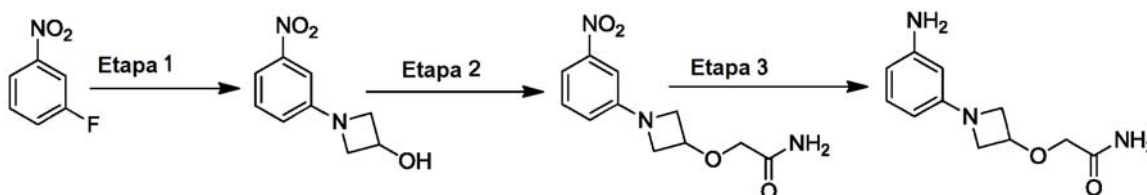
#### Etapa 2: Síntesis de 3-(oxetan-3-iloxi)anilina

A una mezcla de 3-(3-Nitrofenoxi)oxetano (0,350 g, 1,793 mmol), formiato de amonio (339 mg, 5,38 mmol) y metanol (40 ml) a 0 °C, se le añadió Pd/C (10 %, 0,17 g) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto sólido de color amarillo (260 mg).

35

#### Intermedio ix: Síntesis de 2-((1-(3-aminofenil)azetidín-3-il)oxi)acetamida

40



#### Etapa 1: Síntesis de 1-(3-nitrofenil)azetidín-3-ol

Se tomaron clorhidrato de azetidín-3-ol (1,863 g, 17,01 mmol), 1-fluoro-3-nitrobenzene (2 g, 14,17 mmol) en DMSO (20 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,90 g, 35,4 mmol) a la mezcla y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para

45

proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexano para proporcionar el producto del título (1,1 g).

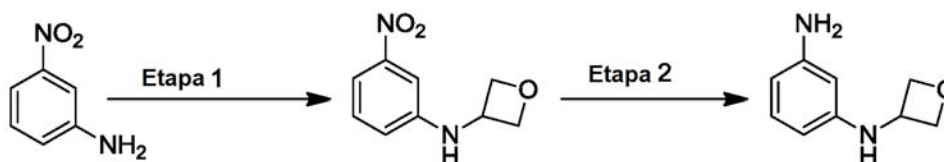
### Etapa 2: Síntesis de 2-((1-(3-nitrofenil)azetidín-3-il)oxi)acetamida

5 Se tomaron 1-(3-Nitrofenil)azetidín-3-ol (1,2 g, 6,18 mmol), 2-bromoacetamida (1,023 g, 7,42 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió NaH al 60 % (0,741 g, 18,5 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexano para proporcionar el producto del título (0,8 g).

### Etapa 3: Síntesis de 2-((1-(3-aminofenil)azetidín-3-il)oxi)acetamida

15 Se tomo 2-((1-(3-Nitrofenil)azetidín-3-il)oxi)acetamida (0,8 g, 3,18 mmol) en metanol (20 ml) y, a 0 °C, se añadió Pd-C (10 %, 0,07 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,42 g).

### 20 Intermedio x: Síntesis de N1-(oxetan-3-il)benceno-1,3-diamina



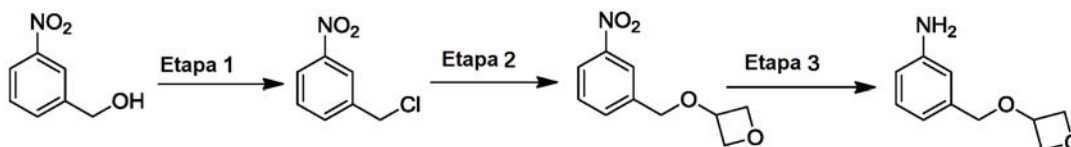
### 25 Etapa 1: Síntesis de N-(3-nitrofenil)oxetan-3-amina

A una solución de 3-nitroanilina (2 g, 14,48 mmol) en metanol (30 ml), se le añadieron oxetan-3-ona (1,565 g, 21,72 mmol) y cloruro de cinc (7,89 g, 57,9 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. Se añadió cianoborohidruro de sodio (2,73 g, 43,4 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre solución saturada acuosa fría de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo en bruto se adsorbió purificado mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 0-50 % en hexanos como eluyente para proporcionar el producto del título (1,2 g).

### 35 Etapa 2: Síntesis de N1-(oxetan-3-il)benceno-1,3-diamina

Se tomó N-(3-Nitrofenil)oxetan-3-amina (0,55 g, 2,83 mmol) en metanol (10 ml) y, a 0 °C, se añadió Pd-C (10 %, 0,1 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,4 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,98 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,16-6,13 (m, 1H), 5,98-5,95 (m, 1H), 5,84 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 4,99 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 4,65-4,57 (m, 1H), 5,27 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,05 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 3,50 (s a, 2H).

### Intermedio xi: Síntesis de 3-((oxetan-3-iloxi)metil)anilina



### 45 Etapa 1: Síntesis de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno

Se disolvió (3-nitrofenil)metanol (1 g, 6,53 mmol) en DCM (8 ml) y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de cloruro de tionilo (2,15 ml, 19,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío, y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 3 veces), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,9 g).

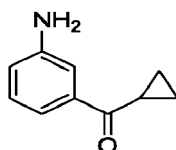
### 55 Etapa 2: Síntesis de 3-((3-nitrobencil)oxi)oxetano

Una mezcla de oxetan-3-ol (0,432 g, 5,83 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,611 g, 11,66 mmol) y 1-(clorometil)-3-nitrobenzoceno (1 g, 5,83 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto del título (0,8 g).

### Etapa 3: Síntesis de 3-((oxetan-3-ilo)metil)anilina

Se tomó 3-((3-nitrobenzil)oxi)oxetano (0,3 g, 1,434 mmol) en metanol (10 ml) y, a 0 °C, se añadió Pd-C(10 %, 0,07 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (0,2 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12 (t, 1H, J = 8 Hz) 6,70-6,52 (m, 3H), 4,60 (s a, 2H), 4,37-4,12 (m, 5H), 3,73 (s a, 2H).

### Intermedio xii: (3-aminofenil)(ciclopropil)metanona

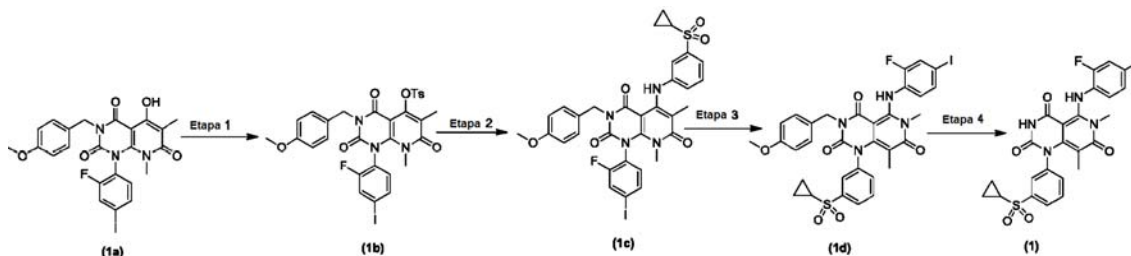


El intermedio xiv se preparó usando el procedimiento representado en la Publicación "Journal of Medicinal Chemistry", 1995, Vol. 38, n.º 18, páginas 3624-3637.

### Ejemplos y ejemplos de referencia

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia demuestran la preparación de algunos compuestos representativos realizados en la fórmula (I), sin embargo, los mismos no debe interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

### Ejemplo 1: Síntesis de 1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodo fenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 1)



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

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona (1a) (41 g, 72,8 mmol) (Preparada según la referencia WO2005121142) en acetonitrilo (300 ml), trietilamina (30,4 ml, 218 mmol) y clorhidrato de trimetilamina (3,48 g, 36,4 mmol) se le añadió gota a gota cloruro de p-toluenosulfonilo (27,8 g, 146 mmol) en acetonitrilo (300 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 h y a temperatura ambiente durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (220 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (40,5 g, 78 %).

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

EM: m/z: 717,9

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

Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilo (1b) (1,0 g, 1,394 mmol), 3-(ciclopropilsulfonil)anilina (Intermedio i) (1,237 g, 6,27 mmol) y 2,6-LUTIDINE (0,487 ml, 4,18 mmol) en N,N-Dimetilacetamida (0,5 ml) se calentó a 140 °C durante 18 h en un vial sellado. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 ml) y el

sólido resultante se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un instrumento combiflash para obtener el producto.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,22 (s, 1H), 7,97 (dd, *J*=9,2 y 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*= 8 y 1,2 Hz, 1H), 7,56 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, *J*= 8 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 4H), 6,83-6,87 (m, 2H), 4,94-5,04 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84-2,87 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,02-1,04 (m, 2H), 1,05-1,09 (m, 2H)

EM: *m/z*: 743,1 [M+1]

Etapa 3: Síntesis de 1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[4,3-*d*]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (1d)

Se añadió metóxido de sodio (solución al 25 % en MeOH) (0,2 ml) a una solución de 5-((3-(ciclopropilsulfonil)fenil)amino)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona (1c) (0,4 g, 0,539 mmol) en THF (3,5 ml). La solución resultante se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h y se inactivó mediante la adición de HCl diluido. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituró en agua. El producto sólido se filtró y se secó al vacío y se usó tal cual para la siguiente etapa.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11,09 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,71 (s a, 3H), 7,15 (s a, 3H), 6,81 a 6,83 (d, *J*= 7,2 Hz, 3H), 4,87 (s a, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,32 (s a, 3H), 2,88-2,89 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,10-1,11 (m, 2H), 1,03-1,05 (d, *J*= 7,4 Hz, 2H)

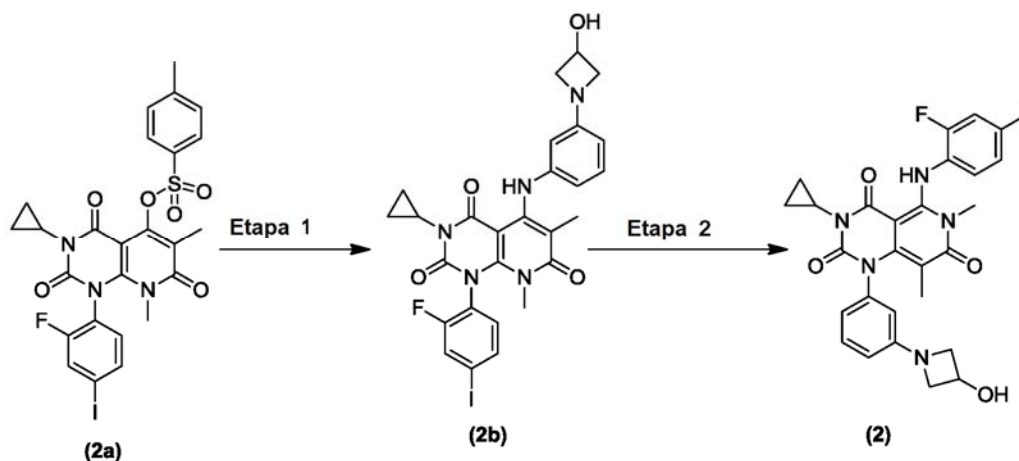
EM: *m/z*: 743,1 [M+1].

Etapa 4: Síntesis de 1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-*d*]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (1)

Se añadió cloruro de aluminio (0,628 g, 4,71 mmol) a una solución de 1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetilpirido[4,3-*d*]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (1d) (0,350 g, 0,471 mmol) en Anisol (2 ml). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 h a TA. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se acidificó usando HCl diluido. El sólido resultante se filtró y se calentó a reflujo en 2-propanol (20 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se llevó a TA y se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto puro.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,56 (dd, *J*= 1,2 y 8,4 Hz, 1H), 6,97 (t, *J*= 8,8 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15-1,11 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H).

**Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia): Síntesis de 3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-*d*]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona. (Compuesto de referencia 2)**



Etapa 1: Síntesis de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-((3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil)amino)-6,8-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona (2b)

4-metilbencenosulfonato de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-5-il (2a) (0,5 g, 0,78 mmol), 1-(3-aminofenil)azetidín-3-ol (vi) (0,13 g, 0,784 mmol) en DMA (1,5 ml) y se añadió 2,6-lutidina (0,33 ml, 2,86 mmol) en el tubo sellado y la mezcla se calentó a 130 °C durante 10 h en atmósfera de nitrógeno. Después de que se completase la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de amonio saturado, agua y se secaron sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró después a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (2b) en forma de un sólido de color blanco (0,09 g, 18 %)[EM: *m/z* = 630 (M+1)].

Etapa 2: Síntesis de 3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-

d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (2)

5 Se tomó 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-((3-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil)amino)-6,8-dimetilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,8H)-triona (2b) (0,03 g, 0,048 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió metóxido de sodio (al 30 % en MeOH, 23 µl) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante HPLC. Después de completar el consumo del sustrato, la mezcla de reacción se concentró y se envió tal cual para CLEM y HPLC preparativa para producir el compuesto del título (2) en forma de un sólido de color blanco (0,013 g)

10 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ 11,09 (s, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,64 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6,43 (d, 2H, *J* = 2 Hz), 5,63 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 4,56 (s a, 1H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,09 (t, 1H, *J* = 6,8 Hz), 1,0-0,9 (m, 2H), 0,64-0,62 (m, 2H). EM: *m/z* = 630 (M+1)].

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

Tabla 1:

Compuesto N.º	Intermedio N.º	Nombre IUPAC	Datos analíticos
3	i	3-ciclopropil-1-(3-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ 11,06 (s, 1H), 7,91-7,90 (m, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,96 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,13-0,86 (m, 6H), 0,69-0,67 (m, 2H). EM: <i>m/z</i> 662,9 (M+1).
4*	vii	3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-1-(3-(2-oxoazetidín-1-il)fenil)pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ 11,10 (s, 1H), 7,9 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 y 8,4 Hz), 7,50 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 y 8,4 Hz), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 7,07 (d, 1H, <i>J</i> = 6,0 Hz), 6,92 (t, 1H, <i>J</i> = 8,6 Hz), 3,65 (t, 2H, <i>J</i> = 4,4 Hz), 3,10-3,07 (m, 5H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,68-0,66 (m, 2H). EM: <i>m/z</i> 628 (M+1).
5*	x	3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-1-(3-(oxetan-3-ilamino)fenil)pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ 11,09 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, <i>J</i> = 10,4 Hz), 7,55 (d, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,24 (m, 1H), 6,90 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,58-6,56 (m, 2H), 6,51-6,50 (m, 1H), 6,47-6,45 (m, 1H), 4,82 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,38 (s a, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,3 (s, 3H), 0,95-0,94 (m, 2H), 0,66-0,64 (s a, 2H). EM: <i>m/z</i> 630 (M+1).
6*	v	3-((3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1-il)fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (2H)-	EM: <i>m/z</i> 757 (M+1).
7*	viii	3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-1-(3-(oxetan-3-iloxi)fenil)pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ), δ 11,06 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, <i>J</i> = 10,8 Hz), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,36 (t, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,99 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, <i>J</i> = 2,4 y 6,0 Hz), 5,30-5,27 (m, 1H), 4,91 (t, 2H, <i>J</i> = 6,6 Hz), 4,52 (t, 2H, <i>J</i> = 5,8 Hz), 3,08 (s, 3H), 2,61 (s a, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,96-0,94 (m, 2H), 0,67-0,65 (m, 2H). EM: <i>m/z</i> 631 (M+1).
8*	iv	1-(3-(azetidín-1-il)fenil)-3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	EM: <i>m/z</i> 614 (M+1).

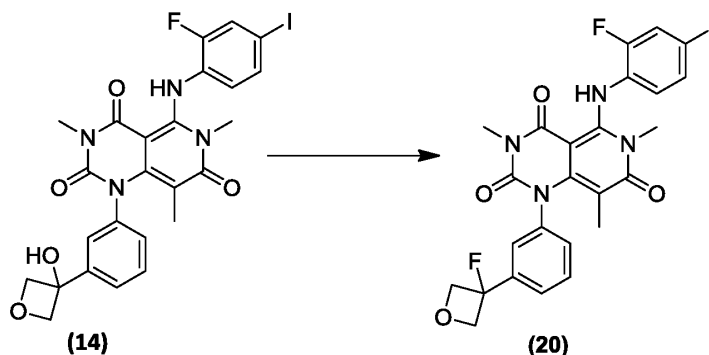
(continuación)

Compuesto N.º	Intermedio N.º	Nombre IUPAC	Datos analíticos
9*	iii	3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 11,33 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,31-7,30 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 2H), 4,94-4,86 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,78-2,72 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,15-1,13 (m, 2H), 0,83-0,81 (m, 2H). EM: m/z 631 (M+1).
10*	ii	N-(3-(3-citopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-3-metiloxetano-3-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 11,05 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,38 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,82 (d, 2H, J = 6 Hz), 4,33 (d, 2H, J = 6 Hz), 3,07 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,66-0,64 (s, 2H). EM: m/z 672 (M+1).
11*	xii	1-(3-(ciclopropanocarbonil)fenil)-3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 11,08 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 2 Hz J = 10,4 Hz), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 0,68 (s a, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,61-2,60 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,06-1,08 (m, 4H), 0,96-0,95 (m, 2H). EM: m/z 627,1 (M+1).
12	i	1-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 11,18 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,84-7,45 (m, 3H), 6,96 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,13-1,12 (m, 2H), 1,07-1,05 (m, 2H). EM: m/z 637 (M+1).
13*	xi	5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-1-(3-((oxetan-3-iloxi)metil)fenil)pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 11,20 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 2 y 8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 6,93 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 4,63-4,60 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,42-4,41 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). EM: m/z 619 (M+1).
14*	iii	5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 11,22 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 10 y 1,6 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,8 y 1,2 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 4,78 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 4,65 (s a, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,60 (s a, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). EM: m/z 605 (M+1).
15*	viii	5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-1-(3-(oxetan-3-iloxi)fenil)pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 11,19 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 2 y 8,4 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 1,2 y 6,8 Hz), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H, J = 2 y 8,4 Hz), 5,32-5,27 (m, 1H), 4,91 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,52 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). EM: m/z 604 (M+1).
16*	iv	1-(3-(azetidín-1-il)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ 11,45 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J = 2 y 10 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,4), 7,22 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,70-6,63 (m, 3H), 6,56-6,55 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,39 (s, 3H), 3,34 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,23 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,5 (s, 3H). EM: m/z 588 (M+1).
17*	x	5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ 11,22 (s, 1H),

(continuación)

Compuesto N.º	Intermedio N.º	Nombre IUPAC	Datos analíticos
		trimetil-1-(3-(oxetan-3-ilamino)fenil)pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona	7,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 2 y 12 Hz), 7,55 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4), 7,15 (t, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 6,91 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,59 (d, 2H, <i>J</i> = 6,8), 6,49 (d, 2H, <i>J</i> = 8 Hz), 4,82 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). EM: <i>m/z</i> 604 (M+1).
18*	ii	N-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)-3-metiloxetano-3-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6), δ 11,18 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,40 (t, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,11 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,2 y 8 Hz), 6,93 (t, 1H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 4,82 (d, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 4,33 (d, 2H, <i>J</i> = 6 Hz), 3,2 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). EM: <i>m/z</i> 646 (M+1).
19*	ix	2-((1-(3-(5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidina-3-il)oxi)acetamida	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6), δ 11,24 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, <i>J</i> = 9,6 Hz), 7,53 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,91 (t, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 6,68 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4), 6,48-6,46 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). EM: <i>m/z</i> 661 (M+1).

\* Indica un compuesto de referencia.

**Ejemplo de referencia 3: Síntesis de 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-fluorooxetan-3-il)fenil)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto de referencia 20).**

5

A una solución de 5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-1-(3-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (compuesto 14) (0,02 g, 0,033 mmol) en DCM (7 ml), se le añadió DAST (0,017 ml, 0,132 mmol) a -78 °C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo (40 %) en hexano como eluyente. El sólido obtenido se trituró en dietil éter para proporcionar el compuesto del título (0,012 g).

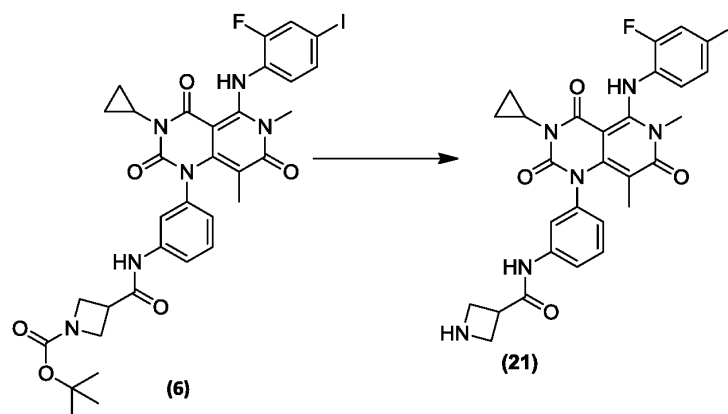
10

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6), δ 11,21 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, *J* = 2,0 y 8,4 Hz), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, *J* = 10), 7,49 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,94 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 5,02-4,87 (m, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). IEN-EM: [m/z = 607 (M+1)].

15

**Ejemplo de referencia 4: Síntesis de N-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidina-3-carboxamida (Compuesto de referencia 21).**





A una solución de 3-((3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 6) (0,075 g, 0,099 mmol) en DCM (5,0 ml), se le añadió TFA (0,038 ml, 0,496 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se trató con una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla resultante se extrajo con DCM (10 ml, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener un producto en bruto que se trituró en dietil éter para proporcionar el compuesto del título (0,03 g).

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6), δ 11,07 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 7,81-7,80 (dd, 1H, *J* = 10,4 y 1,6 Hz), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,09-7,07 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz), 6,94-6,90 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 4,81-4,79 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 4,10-4,09 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 0,66 (s a, 2H), 0,96-0,94 (m, 2H). IEN-EM: [m/z = 657 (M+1)]

#### ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA:

##### Protocolo para experimentos in vitro:

##### Ejemplo A: Identificación de compuestos que inhiben la actividad de la cinasa MEK

En una reacción de 25 µl, la enzima MEK (concentración final 2-4 µg/ml) y el sustrato de ERK (concentración final 50-100 µg/ml), se incubaron con diversas concentraciones de compuestos de ensayo (diluidos de manera que la reacción tenía DMSO al 1 %), a 25-30 °C durante 20 a 120 min en una incubadora agitadora. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP. Las reacciones se terminaron mediante la adición de un volumen igual de reactivo KinaseGlo (Promega), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las placas se leyeron en un luminómetro. Los cálculos de CI<sub>50</sub> se realizaron usando GraphPad Prism 5.

Los compuestos de la invención mostraron valores de CI<sub>50</sub> que variaban entre 1 nM y 600 nM en el ensayo de inhibición de MEK.

El compuesto y los compuestos de referencia N.º 1, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18 y 19 presentaron valores de CI<sub>50</sub> en el intervalo de 1 a 600 nM.

##### Ejemplo B: Análisis de fosforilación de ERK

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

$$100 - \{(\text{ensayo RFU} - \text{control de tampón de lisis de RFU}) / (\text{control tratado con vehículo de RFU} - \text{control de tampón de lisis de RFU})\} \times 100.$$

Los compuestos preparados se analizaron usando el procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se proporcionan en la Tabla 2. El porcentaje de inhibición a concentraciones de pERK de 100 nM, 10 nM, 1 nM para los ejemplos indicados se muestra en el presente documento. El porcentaje de inhibición en las concentraciones representadas anteriormente para los compuestos indicados se proporciona en los siguientes grupos.

Grupo A: Compuestos que tienen una inhibición del 50-100 % a 1 nM.

Grupo B: Compuestos que tienen una inhibición del 50-100 % a 10 nM.

Grupo C: Compuestos que tienen una inhibición del 50-100 % a 100 nM.

Tabla 2:

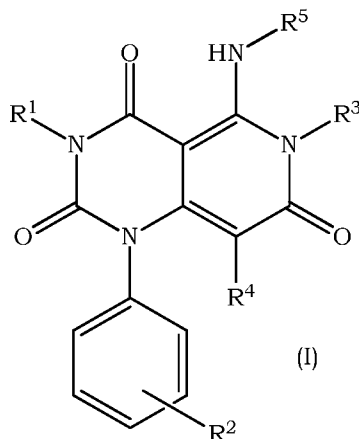
Grupo	Compuestos
A	1,8*, 11*, 12, 14*, 15* y 17*
B	2*, 4*, 5*, 10*, 13*, 18*, 19* y 20*
C	3, 7*, 9*, 16* y 21*

\* Indica un compuesto de referencia.

## REIVINDICACIONES

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

5



en la que,

- 10 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir;  
 R<sup>2</sup> es -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo sustituido o sin sustituir;  
 R<sup>5</sup> es arilo sustituido o sin sustituir, en el que los sustituyentes se seleccionan entre R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>;  
 15 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo;

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo sustituido o sin sustituir y cicloalqueno sustituido o sin sustituir;

- 20 cuando el grupo alquilo está sustituido, el grupo alquilo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -OR<sup>10a</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo;

- 25 cuando el grupo cicloalquilo y el grupo cicloalqueno están sustituidos, el grupo cicloalquilo y el grupo cicloalqueno están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup> y -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>; cuando el grupo arilo está sustituido, el grupo arilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente  
 30 entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo, -SO<sub>2</sub>-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(alquilo)alquilo, -SO<sub>2</sub>N(H)alquilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo;

- 35 cuando el grupo heterociclilo está sustituido, el grupo heterociclilo está sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cuando el grupo heterociclilo está sustituido en un anillo de carbono del 'heterociclilo', los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, oxo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR<sup>10b</sup>, -C(=O)OR<sup>10a</sup>, -OC(=O)R<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>10a</sup>, -N(H)R<sup>10</sup>, -N(alquilo)R<sup>10</sup>, -N(H)C(=O)N(H)R<sup>10</sup> y -N(H)C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>; los sustituyentes en el nitrógeno del anillo del 'heterociclilo'; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, -SO<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, -C(=O)R<sup>10a</sup>, C(=O)OR<sup>10a</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>10</sup>, -C(=O)N(alquilo)R<sup>10</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-alquilo y -NH-SO<sub>2</sub>-cicloalquilo;

- 40 R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

- 45 R<sup>10a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y

R<sup>10b</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo.

- 50 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son metilo.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son halógeno.
- 5 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>7</sup> es ciclopropilo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo; R<sup>3</sup> es alquilo; R<sup>4</sup> es alquilo; R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son halógeno; R<sup>7</sup> es cicloalquilo sustituido o sin sustituir.
- 10 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilo; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es metilo; R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son flúor y yodo; y R<sup>7</sup> es ciclopropilo.
- 15 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en -
- 1-(3-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 1);
- 20 3-ciclopropil-1-(3-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 3); y
- 1-(3-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-3,6,8-trimetilpirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7(1H,3H,6H)-triona (Compuesto 12).
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 10. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en la inhibición de enzimas MEK, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad suficiente para inhibir dicha enzima.
- 30 11. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por MEK en un individuo que padece dicho trastorno, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz.
- 35 12. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1-8, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad proliferativa en un individuo que lo necesite, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz.
- 40 13. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1-8, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria en un individuo que lo necesite, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz.
- 45 14. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1-8, para su uso en la degradación, la inhibición del crecimiento o la destrucción de células cancerosas, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz.
- 50 15. Un compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica o su sal farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 1-8, para su uso en la inhibición del aumento del tamaño tumoral, la reducción del tamaño de un tumor, la reducción de la proliferación tumoral o la prevención de la proliferación tumoral en un individuo del mismo, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad eficaz.