



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-31335

54.

**TÍTULO INHIBIDORES HETEROCICLICOS
DE MEK Y MÉTODOS DE USO DE
LOS MISMOS.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

**A61K31/42, C07D261/20, 471/04
A61P35/00**

71. SOLICITANTE

AARAY BIOPHARMA, INC.

DOMICILIO **BOULDER, COLORADO, EE.UU.**

74.

APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22. BOGOTÁ, D. C.,

30 de MARZO de 2006

(complemento a la 594.2025)

(FORMA P-10)

1-288

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06021335 00000000 Folios: 209
Fecha (AMD): 2006-03-20 11:23:22
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-04-06

1. SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2. SOLICITANTE (71)	Nombre: ARRAY BIOPHARMA, INC	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
	Dirección 3200 Walnut Street. Boulder, Colorado	
	Nacionalidad o Domicilio: Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos	
	Lugar de Constitución: DELAWARE, EE.U.	
	Teléfono _____ Fax _____	
	E-mail: _____	

3. REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>17.117.818</u> TP <u>17.402</u>
	Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2	
	Bufete 245. Parque Central Bavaria	
	Teléfono 3419841 Fax 3368592	
	E-mail: tmcarlos@atb.net.co	

4. INVENTOR(ES) (72)	Nombres: 1.- WALLACE, Eli	OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA 1.- P.O. Box 1727, Lyons, CO 80540, EE.UU Dirección: 2.- 3725 Birchwood Drive, #22, Boulder, CO 80304 EE.UU. 1.- Ciudadano de EE.UU Nacionalidad o Domicilio: 2.- Ciudadano de EE.UU
	2.- HURLEY, Brian.	

5. PCT (86)

Solicitud internacional No.	<u>PCT/US2004/028649</u>	Fecha:	<u>01/09/2004</u>
Publicación internacional No.	<u>WO 2005/023759 A2</u>	Fecha:	<u>17/03/2005</u>

6. Título (54)
INHIBIDORES HETEROCICLICOS DE MEK Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS.

7. Clasificación Internacional (51) A61K31/42, C07D261/20, 471/04, A61P35/00

8. Prioridad Si ☒ No ☐	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EE.UU	Sep. 03/2003	10/654.580
	EE.UU	Agosto 30/2004	10/929.295

9. Comprobante de pago No. 06-23,809 y 06-23,808 Fecha Marzo 27/2006

OTROS INVENTORES

3. YANG. Hoon, Woon.

Domicilio: 823 Maroon Peak Circle, Superior. CO 80027. EE.UU.
Ciudadano de Corea.

4.- LYSSIKATOS. Joseph.

Domicilio: 1720 Eldorado Circle, Superior. CO 80027. EE.UU.
Ciudadano de EE.UU.

5. MARLOW. Allison. L.

Domicilio: 286 W. Sycamore Lane. Louisville. CO 80027. EE.UU.
Ciudadano de EE.UU.

6. BLAKE. Jim.

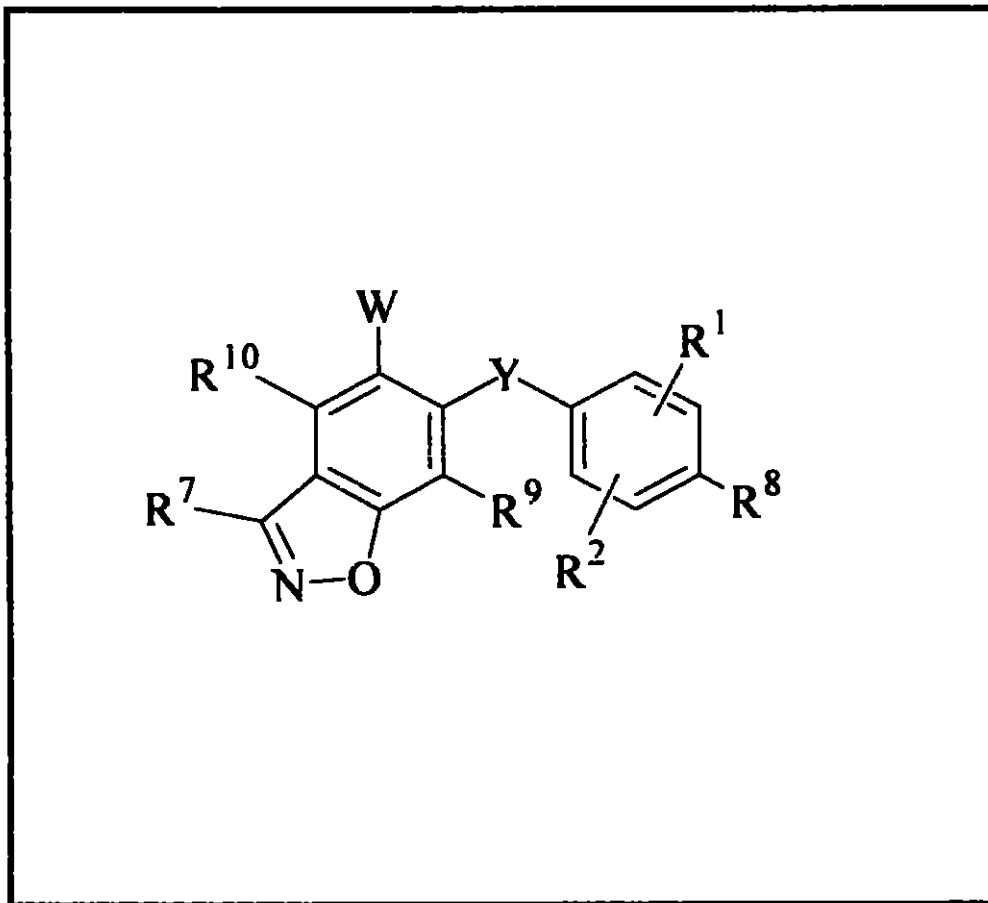
Domicilio: 2435 Mallard Circle, Longmont. CO 80504. EE.UU.
Ciudadano de EE.UU.

10.

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros (FOTOCOPIA DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL)

11. FIGURA CARACTERISTICA

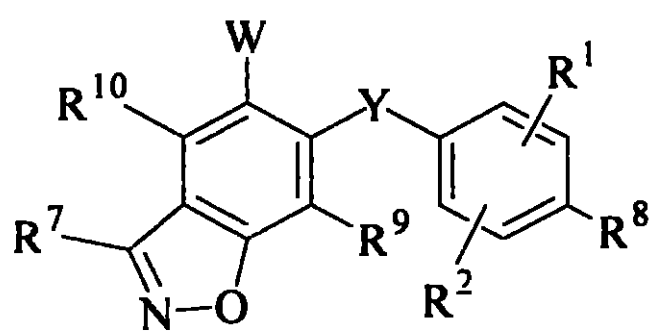


12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARDOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:


 C.C 17.117.818 TP 17.402



5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Modificacion : 06031335 00000000 Folios: 209
Fecha (AMD): 2006-03-30 11:33:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Procedencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 23,808
FECHA : MARZO 27 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TANAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27497251	27/03/2006	1,531,120.

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

●: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06031335 00000000 Folios: 289
Fecha (AMD): 2006-03-30 11:33:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 23,809
FECHA : MARZO 27 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TANAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27497251	27/03/2006	1,531,120.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	246,400.00
		TOTAL :	\$ 246,400.00

: DOSCIENTOS CUARENTA Y SEIS MIL CUATROCIENTOS PESOS

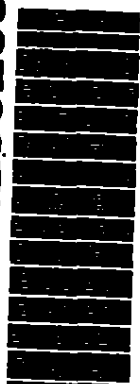


RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

CDMA - L17404 9328
LEGALIZACIÓN
040914295263



18:41:48

14/06/2004



14090
Colombia 7

N 003948149

FOLIO 1.265.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS CUARENTA Y DOS.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a diez de septiembre de dos mil cuatro, ante mi, Escribano Autorizante, **COMPARECE** el Doctor Daniel GOYTIA, argentino, mayor de edad, casado, L.E. número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N. Alem 449, 3° piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que **DICE**: I.- Que por escritura de fecha 11 de junio de 2003, pasada al folio 1048 del Protocolo de este mismo Registro, a mi cargo, se protocolizó un **PODER** otorgado por **ARRAY BIOPHARMA, INC.**, domiciliado en 1885 33rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA, a su favor.- II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de **"CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS"** y/o Carlos Orlando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero y/o Carmen Graciela Florez y/o Clara Cortes Charry y/o Mayerling Rocío Castelblanco S., con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, COLOMBIA, para actuar en dicho país con las siguientes facultades: "...poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda sean estas administrativas y/o judiciales la obtención de **"PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑOS Y/O RENOVACIONES"**, y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; de desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir do-

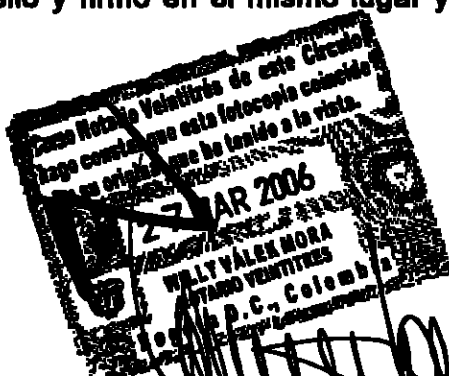




N 003948

COLEGIO DE
ESCRIBANOS
QUINTANA ROO
9481285

cumentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue...".- LO TRANSCRIPTO EN TRES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó; otorgó, aceptó y firmó, por ante mí, doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mí: ALEJANDRO M. LIPO-RACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 1.265 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 003948149 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-



ALEJANDRO M LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO



L 006178443

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **040914295263/2**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004

ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Luis F. Benito

3. Quien actúa en calidad de Abogado

4. Lleva el sello/timbre de Colección

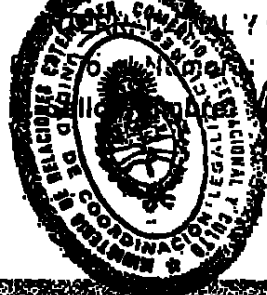
Benito

5. En BUENOS AIRES 6. El día 14 SEP 2004

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

Y CULTO



Dr. Benito AGUIA
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Internacional y Culto

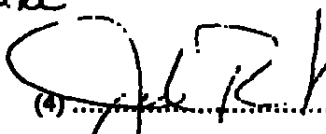
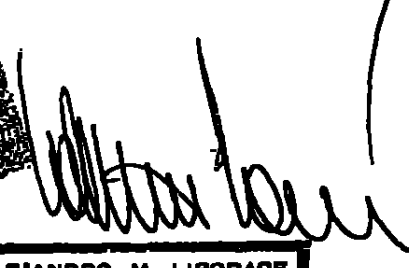
10. Firma



Folio 1048/2003

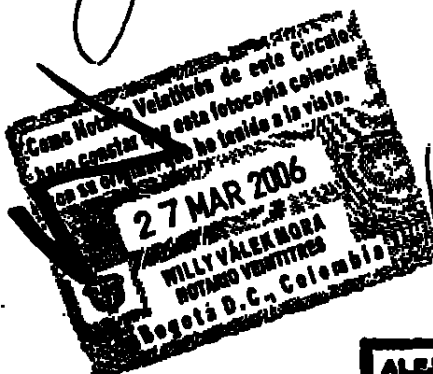
13690/41

DANIEL GOYTIA - PATENTS & TRADEMARKS.

<u>Power of Attorney</u>	<u>Poder</u>
The undersigned (1)	El abajo firmante (1)
ARRAY BIOPHARMA, INC.	ARRAY BIOPHARMA, INC.
Residing at (2)	Domiciliado en (2)
1885 33 rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA	1885 33 rd Street, Boulder, Colorado 80301, USA
hereby grants to DANIEL GOYTIA	por el presente otorga a DANIEL GOYTIA
residing in Buenos Aires, Argentina full and ample power of attorney to represent him (it) and to apply to the proper national authorities, either administrative or judiciary for	domiciliado en Buenos Aires, Argentina poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de
Patents, Trademarks, Models, Designs and their Renewals	Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones
and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes, including to file petitions, arguments oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise; to accept assignments and transfers; to apply for certified copy; to receive documents and other valuable things; to prove workings; to collect monies; to sign public and private instruments and deeds; to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings; to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant, with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers and therefore the attorneys- in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by Law or emerging from it or which, may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future.	y realizar todos los tramites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculto para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los tramites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferecias, solicitar testimonios, recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones, cobrar y percibir; firmar instrumentos publicos, privados y escrituras publicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.
Dated (3) Day 10 th of June 2003	(3) Fechado el 10 de Junio de 2003
(4) 	(4) 
(1) Applicant's name - (2) Applicant's address - (3) Date - (4) Applicant's Signature	

CECIB - LEY 494 0204
LEGALIZATION
040914295264

16:41:48
229.00
14/08/2004



ALEJANDRO M LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)
Estado de Colorado
Condado de Boulder

Hoy 10 de junio de 2003
compareció John R. Moore a quien conozco, quien luego de
prestar juramento debidamente, declaró y dijo que él es Vicepresi-
dente y Asesor General de Alray BioPharma, Inc.
la compañía nombrada en el documento
que antecede, una corporación organizada conforme a las leyes
del Estado de Delaware

domiciliada en la ciudad de Boulder
Estado de Colorado, E.E.U.U.

Legalmente constituida para un periodo de duración que aún no
ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha
compañía para conferir este poder y que personalmente ha
firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder
en nombre y representación de la compañía mencionada.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación
firmados en

Estado de Delaware

Con fecha 6/2/98 y certifica que, en conformidad con la
legislación de dicho Estado la anterior declaración jurada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
ciertos o verdaderos de lo cual da fe como asimismo de que el
compareciente firmó este instrumento en su presencia.

A confiado en el contenido del
asesor de la sociedad del.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los días del mes de
20 compareció
personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes
citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede,
declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los días del mes de
20 compareció
personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes
citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede,
declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)
State of Colorado
County of Boulder

On this 10th day of June 2003
personally came John R. Moore
known to me, who being by me duly sworn did depose and say
that he is the Vice President and General
of Alray BioPharma Inc.
the Company herein named, a Corporation
organized under the laws of the State of Delaware
domiciled in the City of Boulder
State of Colorado, USA

and legally constituted for a period of tenure not yet expired,
furthermore that the deponent is authorized by said Company to
confer this Power of Attorney, and that he personally has signed
and affixed the seal of the Corporation at the foot of such power
of attorney in the name and on behalf of the Corporation
mentioned.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of
Incorporation of said Corporation executed in

State of Delaware

on (date) 2/4/98 in the reliance on the advice of competent
And hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgement is a sufficient proof that the facts
herein contained are true, which he attests, as also that the
deponent signed this instrument in his presence.

Eileen P. Joseph

My Commission Expires November 25, 2005

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this day of
20 personally appeared before me, a Notary Public, in and
for the above mentioned county

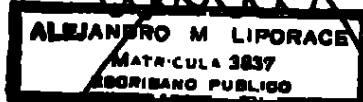
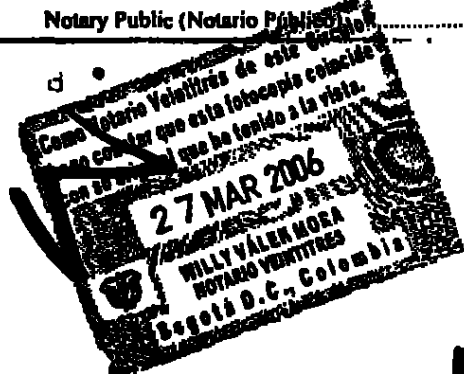
to me known, and known to me to be the person(s) described
herein, who executed the foregoing document, and duly
acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses
and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this day of
20 personally appeared before me, a Notary Public, in and
for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described
herein, who executed the foregoing document, and duly
acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses
and purposes therein expressed.





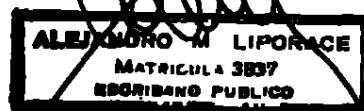
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by REBECCA HURST
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the REBECCA HURST, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 23rd day of February, 2004
7. By DONETTA DAVIDSON, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 78915.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Donetta Davidson



ARR006 ARG
80248.0029.610

I, Eileen P. Josey, do hereby affirm that the attached Notarial Certificate
(Corporation) was notarized and signed by me on June 10, 2003.

Eileen P. Josey
Eileen P. Josey

2/17/04
Date

State of Colorado)

County of Boulder)

ss.

Subscribed and sworn to before me this 17th day of February, 2004,
by Eileen P. Josey.



Rebecca Hurst
(Notary Public)

Commission expires 5/12/07



WDE - 80248.0029 - 100000 v1

Alejandro Ciporace
ALEJANDRO CIPORACE
MATRÍCULA 3837
ESCRIBANO PÚBLICO

TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

DANIEL GOYTÍA - PATENTES Y MARCAS. -----

[Luego de un PODER redactado en idiomas inglés y español aparece lo siguiente:] -----

(4) [Aparece una firma ilegible]. -----

[Al pie del documento se lee:] (1) Nombre del Solicitante, (2) Domicilio del Solicitante, (3) Fecha, (4) Firma del Solicitante. -----

[A continuación aparece un sello en relieve que reza:] ARRAY BIOPHARMA INC. SELLO SOCIETARIO, DELAWARE. -----

[A continuación aparecen tres Certificados Notariales redactados en idiomas español e inglés]. -----

[Debajo del primer Certificado Notarial aparece lo siguiente:]
Escribano Público: [Aparece un sello que reza:] EILEEN P. JOSEY, ESCRIBANO PÚBLICO, ESTADO DE COLORADO. [A la derecha de lo antedicho aparece una firma ilegible junto a un sello que reza:] Mi matrícula vence el 25 de noviembre de 2005. -----

Certifico por la presente que lo que antecede es traducción fiel y completa al español del documento original en idioma inglés que tuve ante mí y al cual me remito. En la ciudad de Buenos Aires, a los 11 días del mes de junio de dos mil tres. -



Valentín Mora

VALLEJA FICHA 10-111
CALLE 100-100 - INGEN
N. 1. 101 So. 233 Cdp. Fe.
Inte. C.I.P.C.R.A. No. 1416

ALJANDRO M.
MAT. 3897
BOA



IRI UGARI
ICA - INGI
233 Cap. Fer
A Mra 4014

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUA
CION NOTARIAL N° 1003104091
BUENOS AIRES 10/9/04

ALJANDRO M. PONTES
MATRICULA 3897
ESCRIBANO PUBLICO



COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CAPITAL FEDERAL



T 003104091

Buenos Aires, 10 de Septiembre de 2004.-

En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

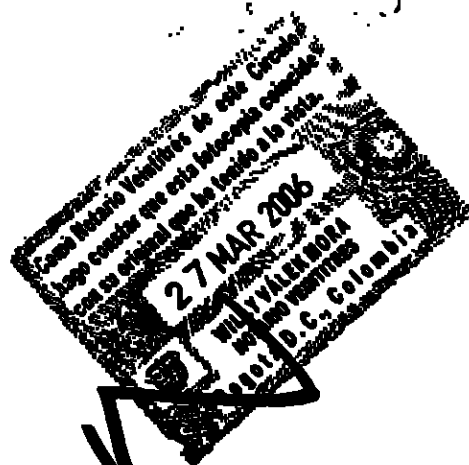
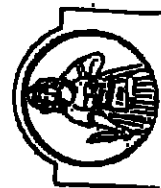
CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Cinco.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento cuyas fotocopias se certifican consiste en un PODER de ARRAY BIOPHARMA INC., a favor de Daniel GOYTIA.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Comprobante Valido de este Circulo
Hago constar que esta fotocopia coincide
con el original que he tenido a la vista.
27 MAR 2006
WILLY VALENZUELA
BOGOTA D.C. Colombia





LEGALIZACION



COLEGIO DE
ESCRIBANOS
de la Ciudad de
BUENOS AIRES

L 006178201

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **040914295264/2**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Martes 14 de Septiembre de 2004.

ESC. LUIS FEDERICO BERUTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por Luis E. Benito

3. Quien actúa en calidad de Unil

4. Lleva el sello/timbre de Colombia

Exempt

5. En BUENOS AIRES 6. El día 14 SEP 2004

7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO

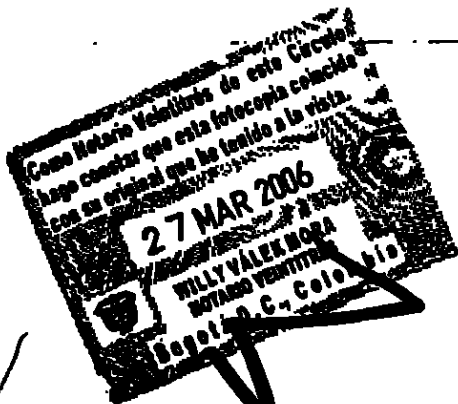
INTERIOR Y CULTO

Pro: 157573



Dr. Segundo Acuña
Unidad de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Interior y Culto

10. Firma



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023759 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D
(21) International Application Number: PCT/US2004/029649
(22) International Filing Date: 1 September 2004 (01.09.2004)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
10/651,480 5 September 2003 (03.09.2003) US
10/739,295 30 August 2004 (30.08.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ARRAY
BIOPHARMA INC. [US/US], 3200 Walnut Street, Boul-
der, CO 80301 (US).
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): WALLACE,
Eli [US/US]; P.O. Box 1727, Lyons, CO 80540 (US).
HURLEY, Brian [US/US]; 3725 Birchwood Drive
#22, Boulder, CO 80304 (US). YANG, Hoon, Woon
[KR/US], 823 Maroon Peak Circle, Superior, CO 80027
(US). LYSSIKATOS, Joseph [US/US]; 1720 Eldorado
Circle, Superior, CO 80027 (US). MARLOW, Allison,
L. [US/US], 286 W. Sycamore Lane, Louisville, CO
80027 (US). BLAKE, Jim [US/US]; 2445 Mallard Circle,
Longmont, CO 80504 (US).

(74) Agents: BURTON, Carol, W. et al., Hogan & Hartson,
L.L.P., 1200 17th Street, Suite 1500, Denver, CO 80202 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GF, GR, GT, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

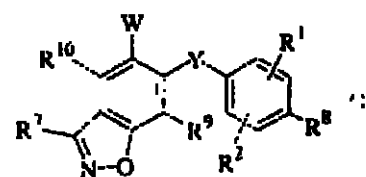
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Glossary
and Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/023759 A2

(54) Title: HETEROCYCLIC INHIBITORS OF MEK AND METHODS OF USE THEREOF



(57) Abstract: Disclosed are compounds of the formula (I) and pharmaceutically ac-
ceptable salts and prodrugs thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R¹⁶, W and Y are
defined in the specification. Such compounds are MEK inhibitors and useful in the treat-
ment of hyperproliferative diseases, such as cancer and inflammation, in mammals. Also
disclosed are methods of using such compounds in the treatment of hyperproliferative
disease in mammals and pharmaceutical compositions containing such compounds.

14.6.317

INHIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE MEK Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a una serie de nuevos compuestos heterocíclicos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer y las inflamaciones, en mamíferos. La presente invención también se refiere a un método de utilización de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, en especial en seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

2. Descripción del estado de la técnica

La señalización celular a través de receptores del factor de crecimiento y las proteína quinasas es un importante regulador del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. En un crecimiento celular normal, los factores del crecimiento, a través de la actividad de los receptores (es decir PDGF o EGF y otros), activan las vías de MAP quinasa. Una de las vías de MAP quinasa más importante y más conocida que participan en el crecimiento celular normal y no controlado es la vía de la Ras/Raf quinasa. Ras unido a GTP activo resulta en la activación y la fosforilación indirecta de la Raf quinasa. Raf luego fosforila MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y

S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., *Methods in Enzymology*, 2001, 332, 417-431). MEK activado fosforila luego únicamente sus sustratos conocidos, las MAP quinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 e Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., *Methods in Enzymology*, 2001, 332, 417-431). ERK fosforilado se dimeriza y luego se transloca en el núcleo, en donde se acumula (Khokhlatchev et al., *Cell*, 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK participa en varias funciones celulares importantes incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, el transporte nuclear, la transducción de señales, la reparación del ADN, la reunión y translocación del nucleosoma y el procesamiento y la traducción del ARNm (Ahn et al., *Molecular Cell*, 2000, 6, 1343-1354). Sobre todo el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2, lo cual da como resultado una proliferación y, en ciertos casos, una diferenciación (Lewis et al., *Adv. Cancer Res.*, 1998, 74, 49-139).

En enfermedades proliferativas, las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de los receptores del factor de crecimiento, las proteínas de señalización que se encuentran más abajo o las proteína quinasas que participan en la vía de ERK quinasa conducen a una proliferación celular descontrolada y, eventualmente, a la formación de un tumor. Por ejemplo,

algunos tipos de cáncer contienen mutaciones que resultan en la activación continua de esta vía, debido a la producción continua de los factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden llevar a defectos en la desactivación del complejo Ras unido a GTP activado, dando como resultado nuevamente la activación de la vía de MAP quinasa. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se hallan en un 50% de los cánceres de colon y >90% de los cánceres de páncreas así como muchos otros tipos de cáncer (Kohl et al., *Science*, 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, las mutaciones de bRaf fueron identificadas en más del 60% en melanoma maligno (Davies, H. et al., *Nature*, 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf resultan en una cascada de MAP quinasa constitutivamente activa. También ciertos estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares han mostrado una activación constitutiva o una sobreactivación de la vía de la MAP quinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. et al., *Oncogene*, 1999, 18, 813-822). De esta manera, hay una fuerte correlación entre los cánceres y una vía de MAP quinasa hiperactiva resultante de mutaciones genéticas.

Como la activación constitutiva o la sobreactivación de la cascada de MAP quinasa desempeña un papel primordial en la proliferación y la diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta vía es beneficiosa en las enfermedades

hiperproliferativas. MEK es un participante clave en esta vía, ya que está situado más debajo de Ras y Raf. Adicionalmente, es un blanco terapéutico atractivo, porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP quinasas, ERK1 y 2. Se demostró en varios estudios que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial. Por ejemplo, se mostró que los inhibidores de MEK de moléculas pequeñas inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos en ratones pelados, (Sebolt-Leopold et al., *Nature-Medicine*, 1999, 5 (7), 810-816; Trachet et al., AACR April 6-10, 2002, Poster #5426; Tecle, H., IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, September 9-10, 2002), alodinia estática en bloque en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., *J. Clin. Invest.*, 2001, 108 (6), 851-859).

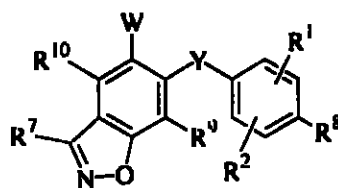
Se describieron inhibidores de moléculas pequeñas de MEK. Aparecieron al menos trece solicitudes de patente en los últimos años: US 5.525.625 presentada el 24 de enero de 1995; WO 98/43960 publicado el 8 de octubre de 1998; WO 99/01421 publicado el 14 de enero de 1999; WO 99/01426 publicado el 14 de enero de 1999; WO 00/41505 publicado el 20 de julio de 2000; WO 00/42002 publicado el 20 de julio de 2000; WO 00/42003 publicado el 20 de julio de 2000; WO 00/41994 publicado el 20 de julio de 2000; WO 00/42022 publicado el 20 de julio de 2000;

WO 00/42029 publicado el 20 de julio de 2000; WO 00/68201 publicado el 16 de noviembre de 2000; WO 01/68619 publicado el 20 de septiembre de 2001; y WO 02/06213 publicado el 24 de enero de 2002.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos heterocíclicos y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Específicamente, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que actúan como inhibidores de MEK. También se proporciona un método para el tratamiento del cáncer. También se suministran formulaciones que contienen compuestos de la fórmula I y métodos de uso de los compuestos para tratar un paciente que lo necesita. Además, se describen procesos para preparar los compuestos inhibidores de la fórmula I.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I:



I

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, de modo independiente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_j(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heterociclilo}$ o $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heterociclilo}$, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo,

o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo,

heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R', R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo y R'''' es alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo, o dos de R', R'', R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclicos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, anillos heteroarilo o anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R⁴ y R⁵ son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o

R⁴ y R⁵ juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclicos, heteroarilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo,

25

difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R''''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y CR^3OR^3 en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$,

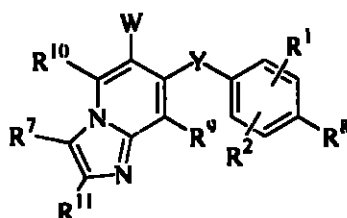
$-C(O)(\text{heteroarilo})$ y $-C(O)(\text{heterociclilo})$, CR^3OR^3 están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichos alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 0, 1 o 2; y

Y es un ligador.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general II:



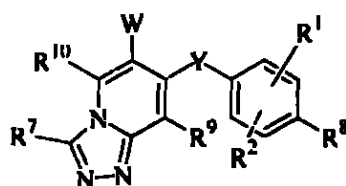
II

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R' , R'' , R''' , R'''' , W , Y , m y j son como se definieron con anterioridad y

R^{11} es hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$,

$-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_j(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})_j(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heterociclilo}$ o $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heterociclilo}$, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo.

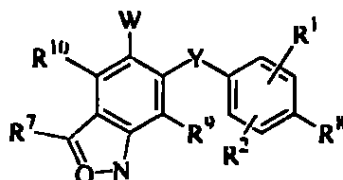
En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general III:



III

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R', R'', R''', R''''$, W, Y, m y j son como se definieron con anterioridad.

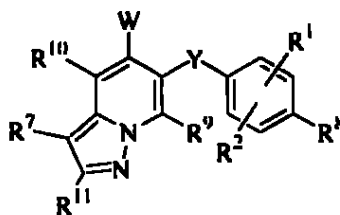
En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general IV:



IV

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R', R'', R''', R''''$, W, Y, m y j son como se definieron con anterioridad.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general V:



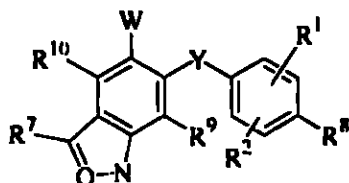
V

en donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R', R'', R''', R''''$, W, Y, m y j son como se definieron con anterioridad.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R' , R'' , R''' , R'''' , W , Y , m y j son como se definieron con anterioridad.

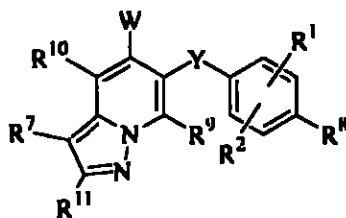
En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general IV:



IV

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R' , R'' , R''' , R'''' , W , Y , m y j son como se definieron con anterioridad.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general V:



V

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R' , R'' , R''' , R'''' , W , Y , m y j son como se definieron con anterioridad.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona

composiciones que inhiben MEK, que comprende compuestos de las fórmulas I-V.

La invención también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables, a metabolitos farmacéuticamente activos y a sales de compuestos de la fórmula I-V farmacéuticamente aceptables. También se describen métodos para preparar los compuestos de la fórmula I-V.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método de uso de los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades o condiciones médicas mediadas por MEK. Por ejemplo, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de las fórmulas I-V o de una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona tratar o prevenir una condición patológica mediada por MEK, que comprende la administración a un ser humano o animal que lo necesita de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I-V o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus profármacos escindible *in vivo* en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicha condición

patológica mediada por MEK.

Los compuestos de la invención también pueden usarse ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un agente seleccionado de los compuestos de las fórmulas I-V o uno de sus profármacos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos o sales farmacéuticamente aceptables.

Se representarán otras ventajas y nuevas características de la presente invención en parte en la siguiente descripción y, en parte, serán aparentes para los expertos en el arte cuando examinen la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y lograrse a través de medios, combinaciones, composiciones y métodos destacados en particular en las reivindicaciones anejas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los dibujos adjuntos que están incorporados en la presente y que forman parte de la memoria descriptiva, ilustran formas de realización no limitativas de la presente invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la

invención.

En las Figuras:

Figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10a.

Figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 12a.

Figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13a.

Figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 12b.

Figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 19.

Figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 21.

Figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 30.

Figura 8 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 31.

Figura 9 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 33a.

Figura 10 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 36-38.

Figura 11 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 39.

Figura 12 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 44a y 44b.

Figura 13 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 47a y 47b.

Figura 14 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 53a, 53b y 54a.

Figura 15 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 57a y 57b.

Figura 16 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 63.

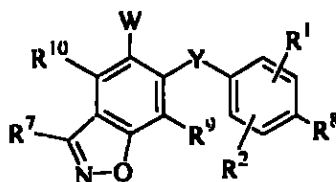
Figura 17 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 73a y 73b.

Figura 18 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 74.

Figuras 19A-19G ilustran compuestos específicos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de las fórmulas I-V de la invención y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Específicamente, un aspecto la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I-V que actúan como inhibidores de MEK. En general, un aspecto de la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula general I:



I

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, de modo independiente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo,

$-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo,
 $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en donde
 cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo,
 cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
 heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están
 opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos
 seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano,
 nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,
 $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$,
 $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$,
 OR^3 , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
 heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo
 C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo
 C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
 heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfate, o un residuo de
 aminoácido, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo,
 alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,
 heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y
 heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o
 varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo,
 halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,
 trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $C(O)OR'$,
 $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$,

-S(O)R''''', -SO₂R''''', -NR'R'', -NR'C(O)NR''R''', -NR'C(NCN)NR''R''',
-OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo y heterociclilalquilo,

o R³ y R⁴ juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR'SO₂R''''', -SO₂NR'R'', -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR''''', -NR'C(O)R'', -C(O)NR'R'', -SO₂R''''', -NR'R'', -NR'C(O)NR''R''', -NR'C(NCN)NR''R''', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R', R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo y R'''' es alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo, o dos de R', R'', R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclicos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, anillos heteroarilo o anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano,

nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o

R^4 y R^5 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclicos, heteroarilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R''''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR'C(NCN)NR'R''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo,

halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR'C(NCN)NR'R''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y CR^3OR^3 en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$ y $-C(O)(\text{heterociclilo})$, CR^3OR^3 están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichos alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 0, 1 o 2; y

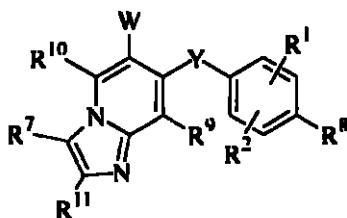
Y es un ligador.

Un "ligador" es una entidad molecular que conecta dos o

más entidades moleculares a través de interacciones covalentes o no covalentes. Ejemplos de ligadores incluyen, pero sin estar limitados a ellos, NR^3 , O, S, S(O) , S(O)_2 , C(O) y CH_2 , en donde R^3 es como se definió con anterioridad.

Las Figuras 1-6 muestran ejemplos no limitativos de la síntesis de los compuestos de la presente invención que tienen la fórmula general I.

Junto a los compuestos de la fórmula general I, la presente invención también incluye compuestos de la fórmula general II:



II

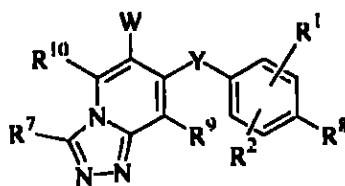
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R' , R'' , R''' , R'''' , W , Y , m y j son como se definieron con anterioridad, y

R^{11} es hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{OR}^3$, $-\text{C(O)}\text{R}^3$, $-\text{C(O)}\text{OR}^3$, $\text{NR}^4\text{C(O)}\text{OR}^6$, $-\text{OC(O)}\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C(O)}\text{R}^3$, $-\text{C(O)}\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C(O)}\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C(NCN)}\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquilalquilo

C_3-C_{10} , $-S(O)_j(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_j(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-O(CR^4R^5)_n\text{-heterociclilo}$ o $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heterociclilo}$, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo.

Las Figuras 7-13 muestran ejemplos no limitativos de la síntesis de los compuestos de la presente invención que tienen la fórmula general II. La Figura 18 muestra la síntesis de un profármaco de fosfato de un compuesto que tiene la fórmula general II.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general III:

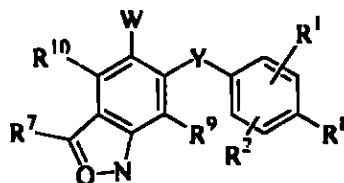


III

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R' , R'' , R''' , R'''' , W , Y , m y j son como se definieron con anterioridad.

La Figura 14 muestra un ejemplo no limitativo de la síntesis de los compuestos de la presente invención que tienen la fórmula general III.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general IV:

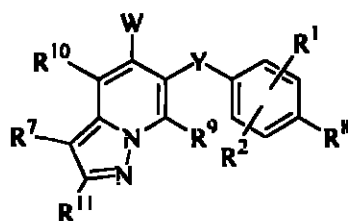


IV

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R' , R'' , R''' , R'''' , W , Y , m y j son como se definieron con anterioridad.

La Figura 15 muestra un ejemplo no limitativo de la síntesis de los compuestos de la presente invención que tiene la fórmula general IV.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general V:



V

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R' , R'' , R''' , R'''' , W , Y , m y j son como se definieron con anterioridad. Las Figuras 16-17 muestran ejemplos no limitativos de la síntesis de los compuestos de la presente invención que tienen la fórmula general V.

Las expresiones "alquilo C_1-C_{10} ", "alquilo" y "alquilo inferior", tal como se usan en la presente, se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada que tiene uno a diez átomos de carbono, en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con uno o varios de los sustituyentes descritos más abajo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin estar limitados a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo y similares.

Las expresiones "alquenilo C_2-C_{10} ", "alquenilo inferior" y

"alquenilo" se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene dos a diez átomos de carbono y al menos un doble enlace e incluyen, pero sin estar limitados a ellos, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares, en donde el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o varios de los sustituyentes descritos en la presente e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de modo alternativo, orientaciones "E" y "Z".

Las expresiones "alquinilo C₂-C₁₀," "alquinilo inferior" y "alquinilo" se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contienen al menos un enlace triple. Ejemplos incluyen, pero sin estar limitados a ellos, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o varios de los sustituyentes descritos en la presente.

El término "alilo" se refiere a un radical que tiene la fórmula $RC=CHCHR$, en donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente tal como se definió en la presente, en donde el alilo puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o varios sustituyentes descritos en la presente.

Las expresiones "carbociclo," "carbociclilo," "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃-C₁₀" se refieren a un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclico y policíclico (por ejemplo, bicíclico y tricíclico), en donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo arilo o heteroarilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin estar limitados a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente en una o varias posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, grupos cicloalquilo de este tipo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) o dialquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆).

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o

ramificada de uno a doce átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O, o S y en donde el radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del radical). El radical de heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o varios sustituyentes descritos en la presente. El término "heteroalquilo" incluye radicales de alcoxi y heteroalcoxi.

Las expresiones "heterocicloalquilo," "heterociclo" o "heterociclilo" se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los demás átomos de anillo C, en donde uno o varios átomos de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios de los sustituyentes descritos más abajo. El radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo. El término también incluye sistemas de anillos condensados que incluyen un heterociclo condensado con un grupo aromático. El "heterocicloalquilo" también incluye radicales en donde los radicales de heterociclo están condensados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero sin estar limitados a ellos, pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo,

dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, azabicyclo[2,2,2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizininilo. Los restos espiro también quedan incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos anteriores, estando derivados de los grupos enumerados previamente, pueden estar unidos a C o a N, en donde eso es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico, en donde 2 átomos de carbono de anillo están sustituidos con restos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo de la presente están insustituidos o, tal como se especificó, sustituidos en una o varias posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos

heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquilamino (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6) o dialquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6).

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un anillo simple (por ejemplo, fenilo), anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo) o anillos condensados múltiples en donde al menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que está opcionalmente mono-, di- o trisustituido con, por ejemplo, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 miembros que incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo,

4x

cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. También pueden estar incluidos restos espiro dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente mono-, di- o trisustituídos con, por ejemplo, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo y hidroxil.

El término "halo" incluye sustituyentes de fluoro, bromo, cloro y yodo.

El término "arilalquilo" significa un resto alquilo (tal como se definió con anterioridad) sustituido con uno o varios restos arilo (también como se describió con anterioridad). Radicales arilalquilo de mayor preferencia son aril-alquilos C_{1-3} . Ejemplos incluyen bencilo, feniletilo y similares.

El término "heteroarilalquilo" significa un resto alquilo (tal como se definió con anterioridad) sustituido con un resto heteroarilo (también tal como se definió con anterioridad). Radicales heteroarilalquilo de mayor preferencia son heteroaril-alquilos C_{1-3} de 5 o 6 miembros. Ejemplos incluyen, oxazolilmetilo, piridiletilo y similares.

El término "heterociclilalquilo" significa un resto alquilo (tal como se definió con anterioridad) sustituido con un resto heterociclilo (también definido con anterioridad). Radicales heterociclilalquilo de mayor preferencia son heterociclil-alquilos C_{1-3} de 5 o 6 miembros. Ejemplos incluyen tetrahidropiraniometilo.

El término "cicloalquilalquilo" significa un resto alquilo (tal como se definió con anterioridad) sustituido con un resto cicloalquilo (también definido con anterioridad). Radicales heterociclilo más preferidos son cicloalquil-alquilos C_{1-3} de 5 o 6 miembros. Ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

El término "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "Bu" significa butilo y "Ac" significa acetilo.

En general, los diferentes restos o grupos funcionales de los compuestos de las fórmulas I-V pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes apropiados para los fines de la presente invención incluyen, pero sin estar limitados a ellos, oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y

heterociclilalquilo, en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definieron en la presente.

Se entiende que en instancias en donde dos o varios radicales se usan sucesivamente para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical mencionado es considerado terminal y el último radical mencionado es considerado como unido a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

En los compuestos de la presente invención, en donde se usan términos tales como $(CR^4R^5)_m$ o $(CR^4R^5)_t$, R^4 y R^5 pueden variar con cada iteración de m o t sobre 1. Por ejemplo, en donde m o t es 2, los términos $(CR^4R^5)_m$ o $(CR^4R^5)_t$ pueden igualar $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ o cualquier número de restos similares que entran dentro del alcance de las definiciones de R^4 y R^5 .

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o varios centros asimétricos; tales compuestos pueden ser producidos, en consecuencia, como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como sus mezclas. Salvo que se indique otra cosa, la descripción o la denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluyen ambos enantiómeros individuales, mezclas

diastereoisoméricas, racémicas u otras de los mismos. De acuerdo con ello, la presente invención también incluye todos estos isómeros, incluyendo las mezclas diastereoisoméricas y enantiómeros puros de las fórmulas I-V. Las mezclas diastereoisoméricas pueden ser separadas en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por medio de métodos conocidos por los especialistas en el arte, por ejemplo, por cromatografía o cristalización por fraccionamiento. Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, por hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los métodos para determinar la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros es bien conocida en el arte (véase disertación en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Esta invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I-V y a métodos para el tratamiento de trastornos proliferativos o crecimiento de células anormales, administrando compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención

que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos farmacéuticamente aceptables.

Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en donde un residuo de aminoácido o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos está unido covalentemente a través de un enlace de amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre de compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero sin estar limitados a ellos, los aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninsulfona. Un profármaco preferido de la presente invención es un compuesto de la fórmula I-V unido de modo covalente a un residuo de fosfato. Otro profármaco preferido de la presente invención es un compuesto de la fórmula I-V unido de modo covalente a un residuo de valina.

También se incluyen tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivarse como

amidas o ésteres alquílicos. Los grupos hidroxilares pueden derivarse utilizando grupos que incluyen, pero sin estar limitados a ellos, ésteres de fosfato, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, tal como se destaca en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. Los profármacos de carbamato de grupos hidroxilares y amino también están comprendidos, dado que son profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilares. También está comprendida la derivación de grupos hidroxilares como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituidos con grupos que incluyen, pero sin estar limitados a ellos, a funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico, o en donde el grupo acilo es un éster de aminoácido tal como se describió previamente. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10. Las aminas libres también pueden derivarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen, pero sin estar limitados a ellos, a funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

Además, la invención también incluye solvatos, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de las fórmulas I-V.

El término "solvato" se refiere a un agregado de una

molécula con una o varias moléculas de solventes.

Un "metabolito farmacéuticamente activo" es un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto específico o su sal. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas rutinarias conocidas en el arte y sus actividades determinadas utilizando ensayos tales como los descritos en la presente.

Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto pueden ser identificados utilizando técnicas de rutina conocidas en el arte. Se conocen varias formas de profármacos en el arte. Como ejemplos de tales derivados de profármacos véanse, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, págs. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 "*Design and Application of Prodrugs*", por H. Bundgaard págs. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984), cada uno de los cuales está específicamente incorporado en la presente por referencia.

54

Una "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente, salvo que se indique otra cosa, incluye sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto específico y que no son indeseables biológicamente o de otra forma. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, un grupo funcional suficientemente básico o ambos grupos funcionales y pueden reaccionar, concordantemente, con cualquiera de los diferentes bases inorgánicas y orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sal que se preparan por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, cuyas sales incluyen sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitromenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilensulfonatos, feilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos,

glicolatos, tartratos, metansulfonatos, propansulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos. Como un compuesto simple de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un único compuesto.

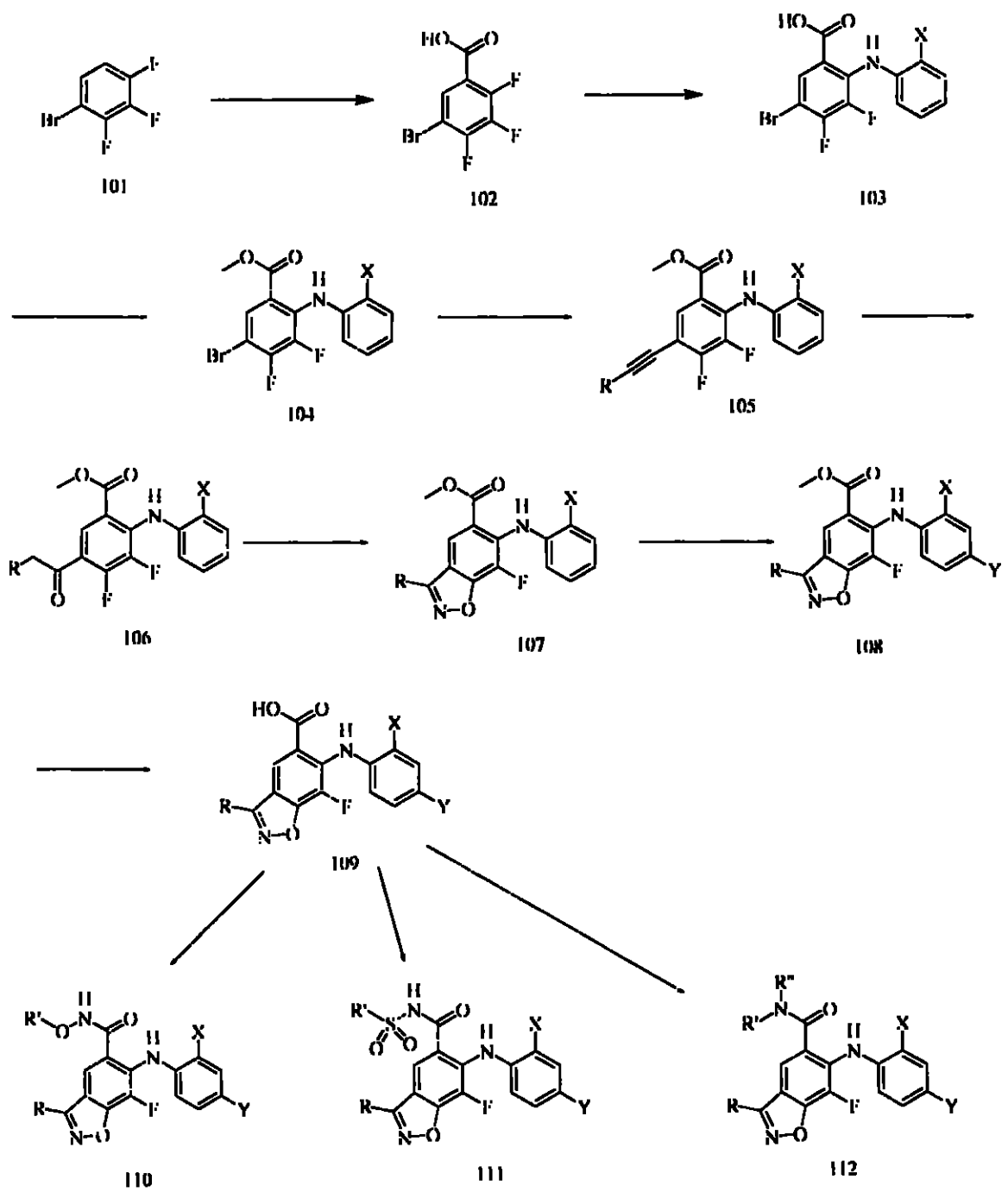
Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por medio de cualquier método apropiado disponible en el arte, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, en particular un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico tales como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo, tales como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tales como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tales como ácido p-toluensulfónico o ácido etansulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por medio

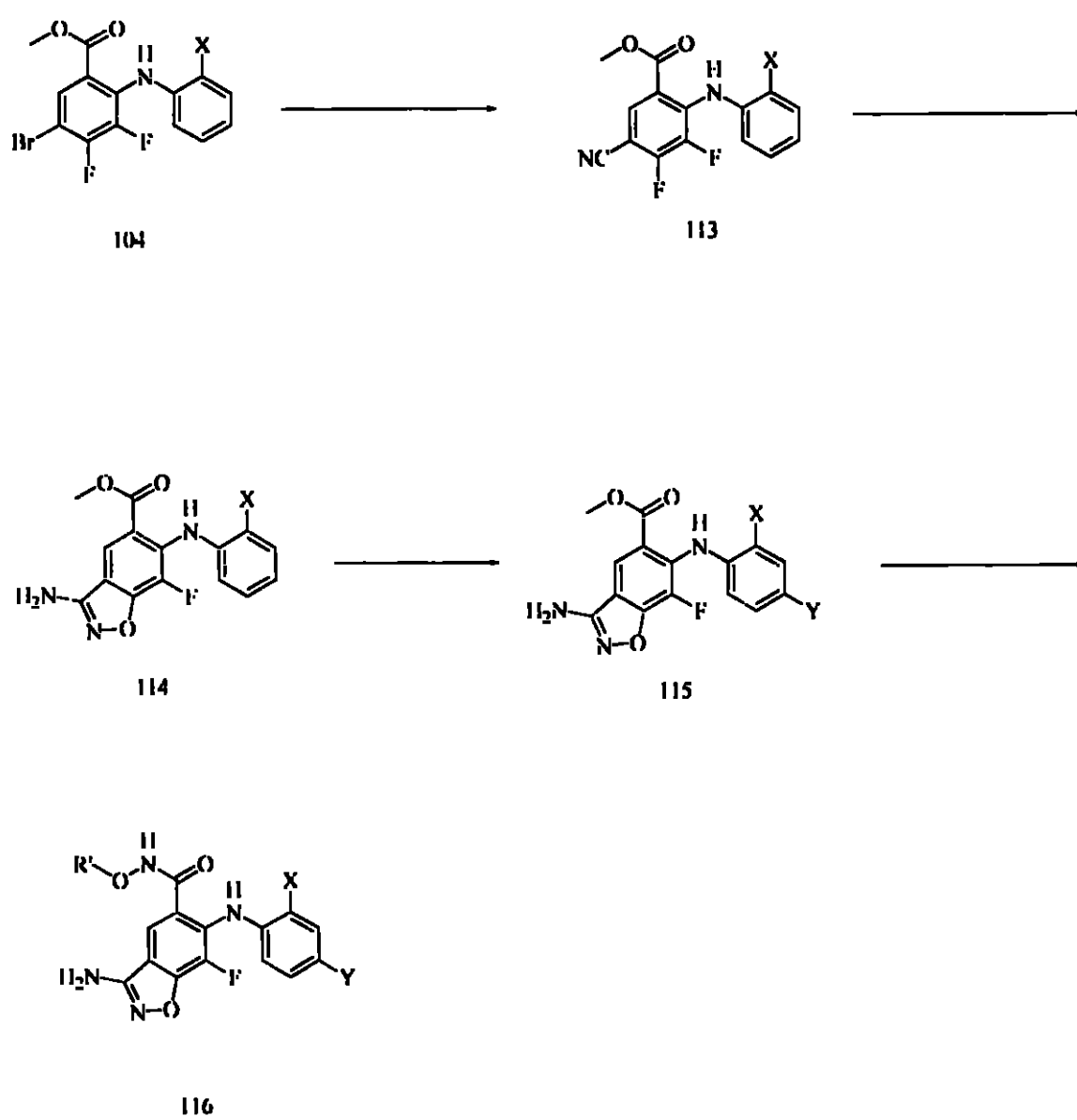
de cualquier método apropiados, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. Las sales inorgánicas preferidas son aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales básicas orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina, dibencil-etilendiamina y sales similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

Los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando las vías de reacción y esquemas de síntesis tal como se describe a continuación, empleando las técnicas disponibles en el arte y utilizando materiales de partida que son fácilmente accesibles o que pueden sintetizarse utilizando métodos conocidos en el arte.

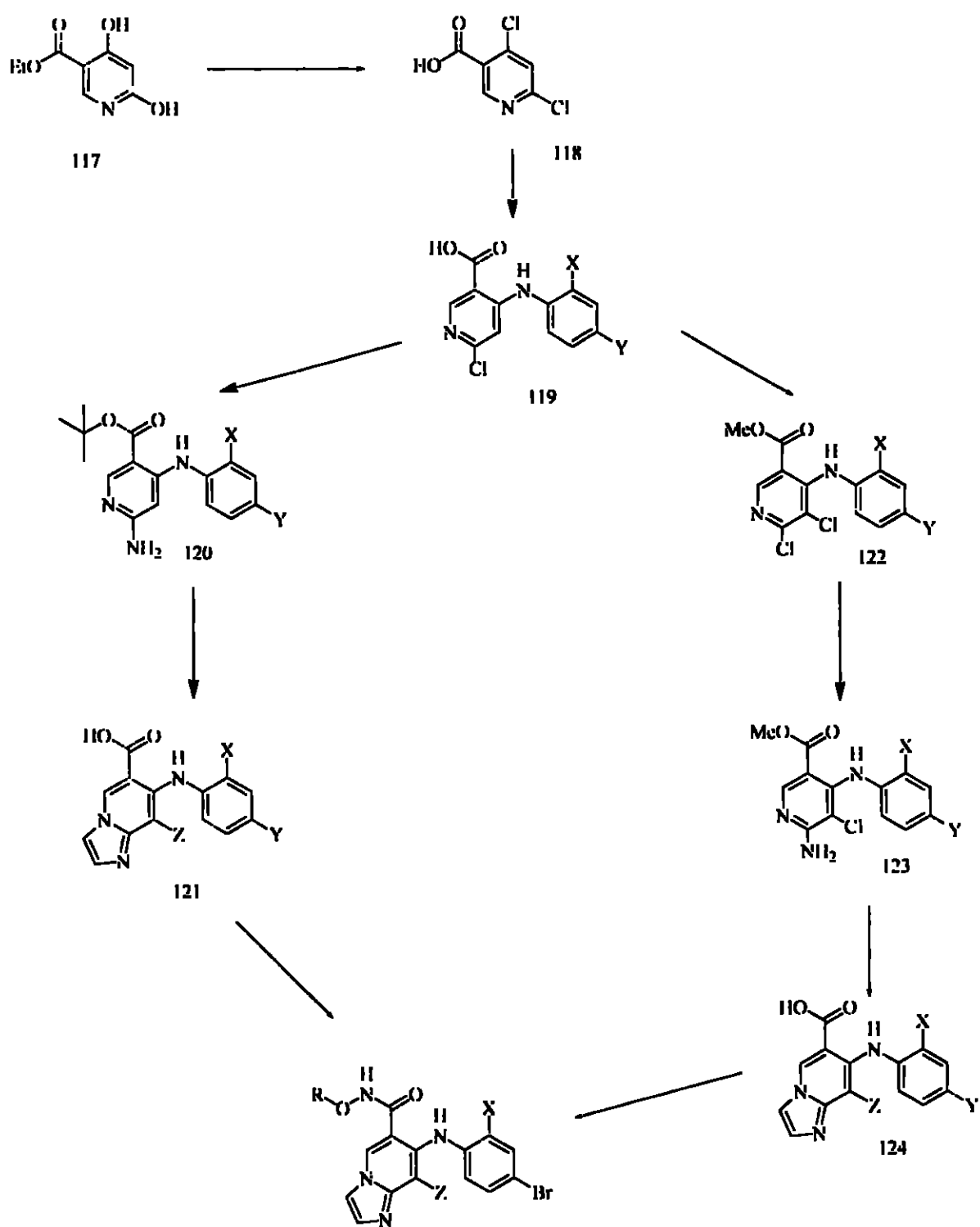
En los esquemas 1-9 se muestran ilustraciones de la preparación de los compuestos de la presente invención.



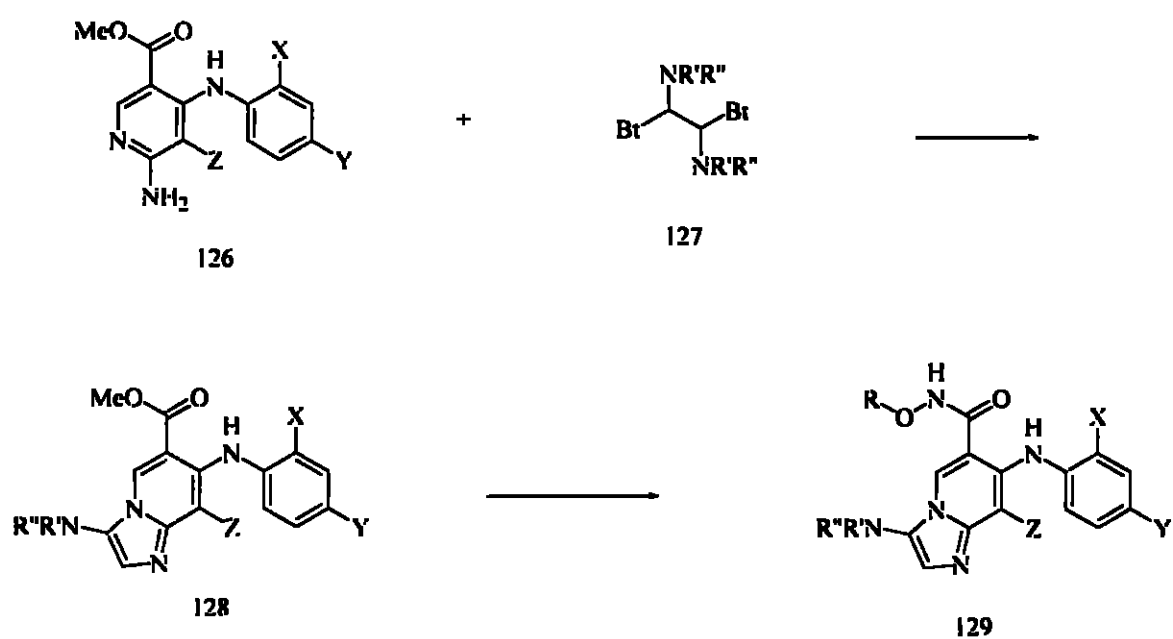
ESQUEMA 1



ESQUEMA 2



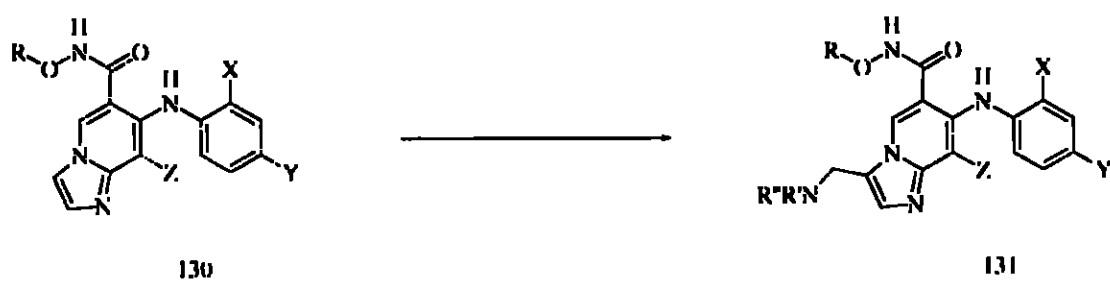
ESQUEMA 3



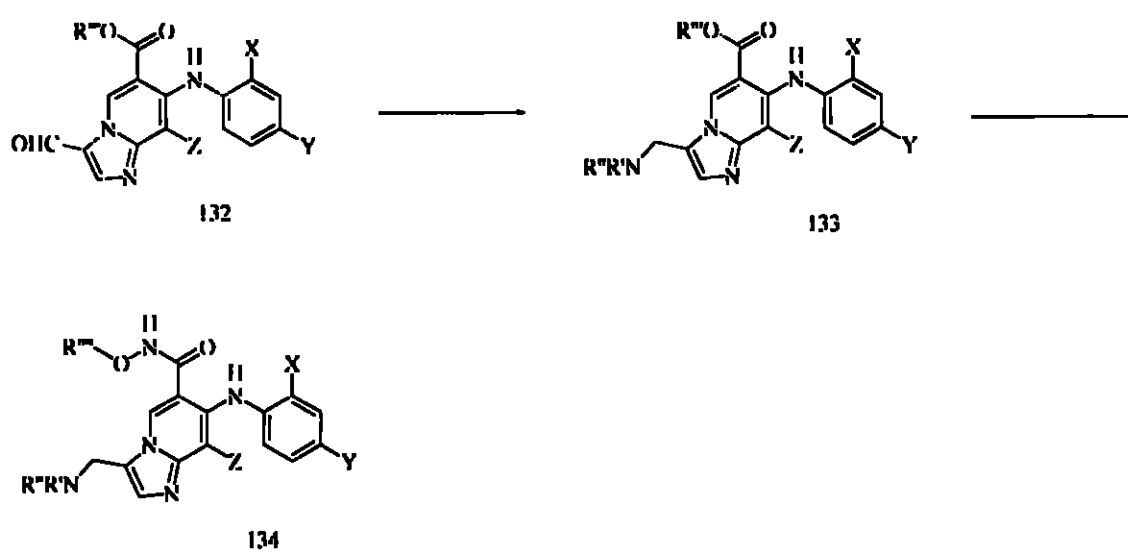
Bt = benzotriazol

ESQUEMA 4

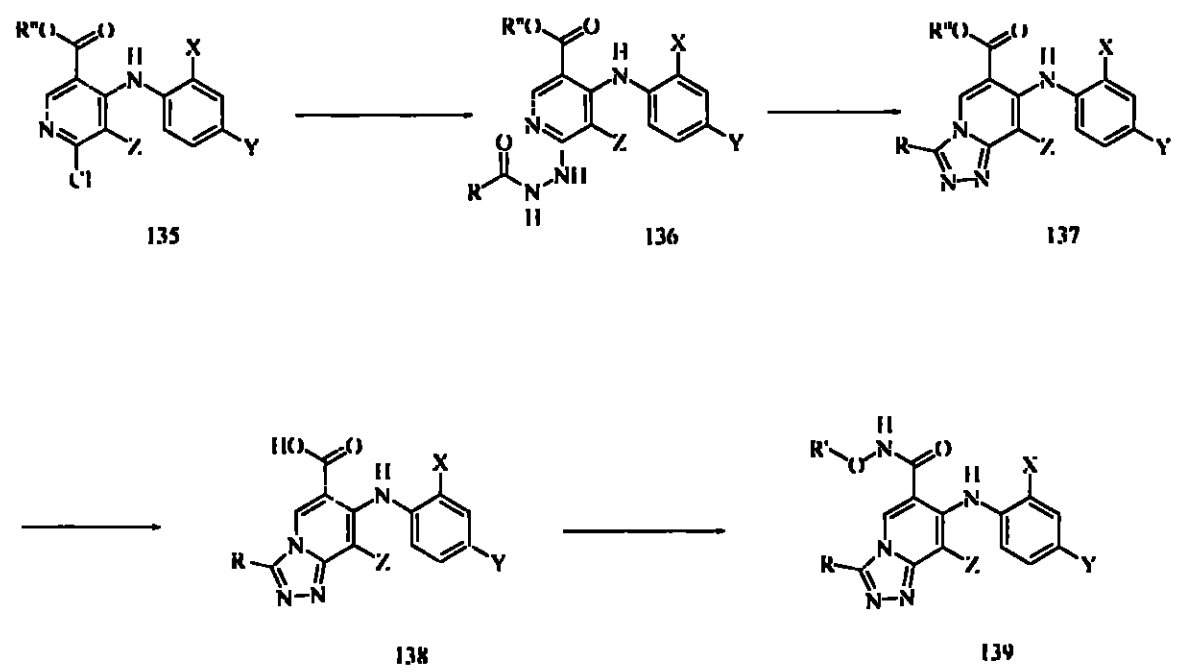
45



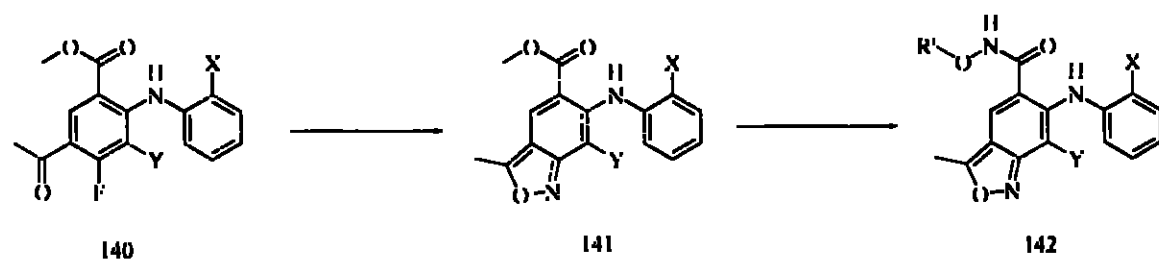
ESQUEMA 5



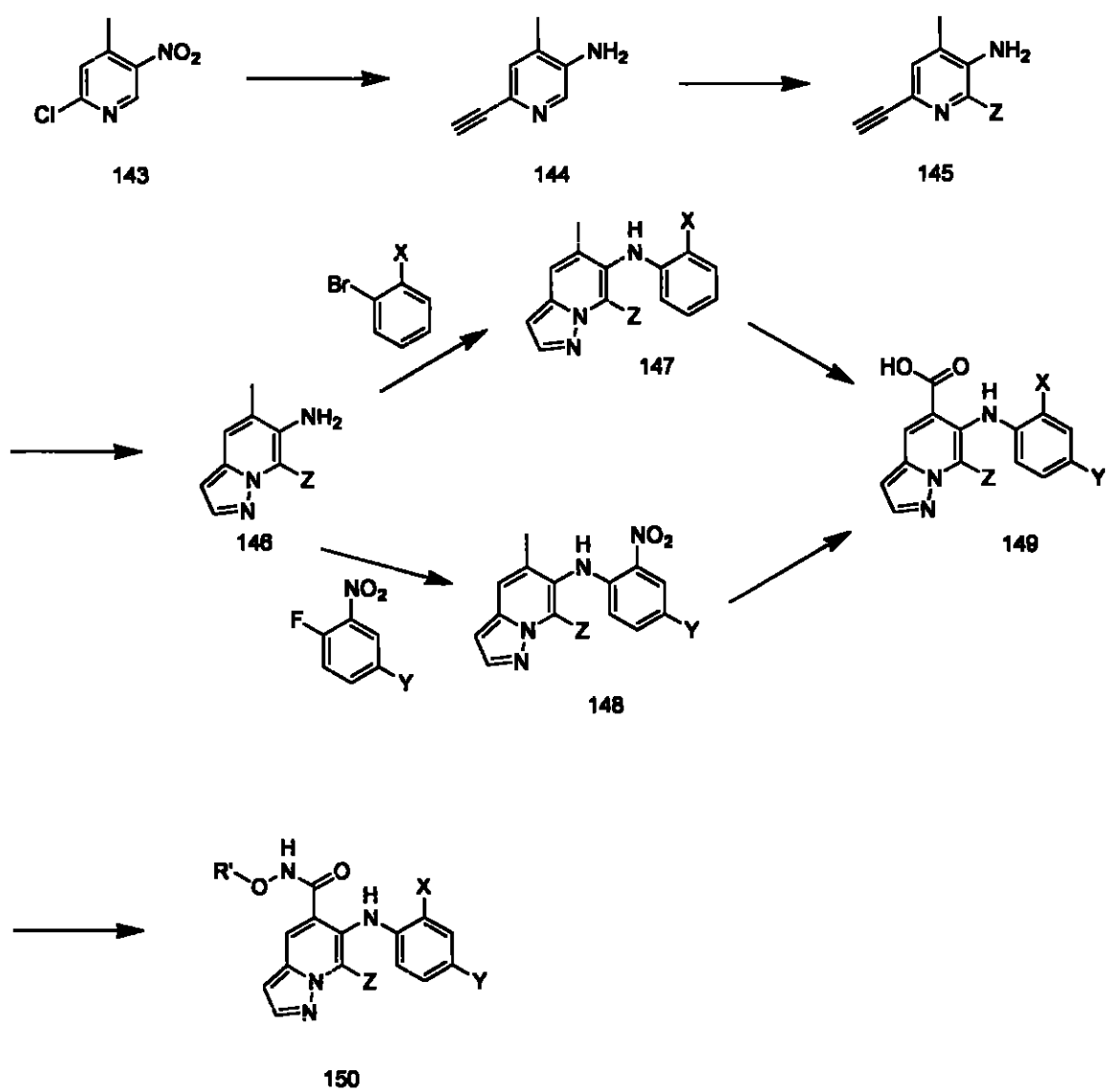
ESQUEMA 6



ESQUEMA 7



ESQUEMA 8



ESQUEMA 9

El esquema 1 ilustra un método de preparación de compuestos de la fórmula I. El ácido carboxílico 102 puede prepararse a partir de areno 101 por desprotonación a baja temperatura (-100 a -60° C) en el solvente etéreo apropiado tales como THF o éter dietílico seguido de neutralización con dióxido de carbono, que puede llevarse a cabo con hielo seco sólido. La desprotonación puede efectuarse con LDA en THF a -78° C. Un método de neutralización comprende la adición de solución de arilitio-THF a través de una cánula a una solución saturada de dióxido de carbono seco en THF a -78° C y luego calentamiento hasta temperatura ambiente. La anilina 103 puede prepararse por desprotonación de una anilina 2-sustituída apropiada con KHMDS, LiHMDS, NaHMDS o LDA a baja temperatura (-100 a -60° C) en un solvente etéreo apropiado tales como THF o éter dietílico, seguido de la adición de ácido carboxílico 102 y el calentamiento hasta temperatura ambiente. En una forma de realización, la desprotonación se lleva a cabo con LDA a -78° C en THF, seguido de la adición de ácido carboxílico 102 y calentamiento hasta temperatura ambiente. El éster 104 puede prepararse por métodos estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, esterificación de Fisher (MeOH , H_2SO_4), reacción con TMSCHN_2 o TMSCl en MeOH . El derivado de acetileno 105 se prepara por acoplamiento de Sonagashria de bromuro 104 utilizando un acetileno apropiadamente sustituido, CuI , una

base aminada, un catalizador de paladio y un solvente orgánico tales como DME, THF o DMF a temperaturas entre 25 y 100° C. Los catalizadores de paladio apropiados incluyen, pero sin estar limitados a ellos, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ y $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppf}$. Las bases aminadas apropiadas incluyen, pero sin estar limitadas a ellas, Et_3N , base de Hunig y diisopropilamina. En una forma de realización, el acoplamiento mediado por $\text{Pd}(0)$ para preparar acetileno 105 se lleva a cabo con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , diisopropilamina y el acetileno apropiadamente sustituido en THF a temperatura ambiente. La hidrólisis del acetileno 105 para preparar cetona 106 puede llevarse a cabo por medio de métodos estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, H_2SO_4 , TFA, trifluorosulfonamida, FeCl_3 o $\text{HgSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$. El benzisoxazol 107 puede prepararse en un procedimiento de dos etapas a partir de la cetona 106. La adición de la sal de potasio de la oxima de acetona en un solvente orgánico apropiado tales como THF o Et_2O a temperaturas que oscilan entre -78 y 5° C está seguido por ciclación canalizada con ácido. La adición de oxima de acetona se lleva a cabo más fácilmente por adición de una solución de THF de la cetona 106 a la sal a 0° C. La ciclación puede llevarse a cabo con una variedad de condiciones acuosas ácidas en un rango determinado de temperaturas. En una forma de realización, la ciclación se lleva a cabo por tratamiento del éster metílico del ácido

isopropilidenaminoxibenzoico con HCl acuoso al 5% en MeOH a reflujo. La halogenación para formar el benzisoxazol 108 se lleva a cabo utilizando procedimientos estándar tales como NCS o NBS en DMF. La hidrólisis del éster 108 para formar el ácido carboxílico 109 puede efectuarse bajo condiciones estándar. El ácido puede convertirse en hidroxamato 110 o amida 112 por procedimientos de acoplamiento estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP, o DIC y la hidroxilamina o amina apropiadas. De modo alternativo, el hidroxamato 110 o la amida 112 puede prepararse en dos etapas por conversión inicial en el cloruro de ácido por medio de métodos estándar seguido de adición de hidroxilamina o amina. La acilsulfonamida 111 puede sintetizarse preparando un éster activado de ácido carboxílico 109 seguido por el tratamiento con la sulfonamida y base de amina terciaria apropiada en un solvente orgánico apropiado tal como THF. En una forma de realización, la acilsulfonamida 111 se prepara por tratamiento de ácido carboxílico 109 con CDI a temperatura elevada (50° C) en THF, seguido por el tratamiento con sulfonamida y DBU apropiados.

El esquema 2 ilustra un método alternativo para sintetizar compuestos de la fórmula I. El nitrilo 113 puede prepararse por acoplamiento mediado por paladio del bromuro 104 con cianuro de cinc en un solvente orgánico apropiado tales como DMA, NMP o

DMF a temperaturas elevadas que oscilan entre 50 y 120° C. Pueden emplearse varios catalizadores de paladio incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, o Pd_2dba_3 con ligandos tales como dppe, dppp, dppf o BINAP. En una forma de realización, el nitrilo 113 se prepara a partir de bromuro 104 por tratamiento con cianuro de cinc, Pd_2dba_3 y dppf en NMP a 120° C. El aminobenzisoxazol 114 puede prepararse en un procedimiento de dos etapas a partir del nitrilo 113 mediante la adición de sal de potasio de oxima de acetona en un solvente orgánico apropiado tales como THF o Et_2O a temperaturas que oscilan entre -78 y 5° C seguido de ciclación catalizada con ácido. En una forma de realización, la adición de la oxima de acetona puede efectuarse por adición de una solución de THF de nitrilo 113 a la sal a 0° C en THF, seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente. La ciclación puede llevarse a cabo bajo una variedad de condiciones ácidas en un rango de temperaturas. En una forma de realización, el método de ciclación comprende el tratamiento del producto de adición de oxima en MeOH con HCl 2 M en Et_2O . La halogenación para formar el benzisoxazol 115 se lleva a cabo utilizando procedimientos estándar tales como NCS o NBS en DMF. El compuesto 116 se prepara en un procedimiento de dos etapas que comprende la hidrólisis del éster 115 bajo condiciones estándar para formar el correspondiente ácido carboxílico, seguido de la

conversión del ácido carboxílico en hidroxamato 116 por procedimientos de acoplamiento estándar, incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP o DIC y la hidroxilamina apropiada.

El esquema 3 ilustra un método para sintetizar compuestos de la fórmula II. El ácido 4,6-dicloronicotínico 118 puede prepararse a partir del éster etílico del ácido 4,6-dihidroxinicotínico 117 en dos etapas. En la primera etapa, se clora éster etílico de ácido 4,6-dihidroxinicotínico 117 utilizando un reactivo apropiado como POCl₃, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. En una forma de realización, la cloración se lleva a cabo con POCl₃ y Et₃N a temperaturas elevadas. La hidrólisis del éster dicloroetílico resultante para proporcionar el compuesto 118 puede efectuarse bajo condiciones estándar. La anilina 119 puede prepararse por desprotonación de la anilina apropiadamente sustituida con KHMDS, LiHMDS, NaHMDS o LDA a baja temperatura (-100 a -60° C) en un solvente etéreo apropiado como THF o éter dietílico seguido de la adición de ácido carboxílico 118 y calentamiento hasta temperatura ambiente. En una forma de realización, la desprotonación se lleva a cabo con LiHMDS a -78° C en THF, seguido de la adición de ácido carboxílico 118 y calentamiento hasta temperatura ambiente. Se prepara la aminopiridina 120 en tres etapas a partir de la anilina 119. En la primera etapa, el éster ter-

butílico se prepara tratando el ácido 119 con 2-ter-butil-1,3-diisopropilisourea en THF a temperaturas que oscilan entre 25 y 75° C. En la segunda etapa, se agrega azida sódica al éster ter-butílico en DMF a 80° C. La aminopiridina 120 se prepara por reducción de la azida bajo condiciones estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, polvo de Zn/AcOH, Pt/C o PtO₂ en presencia de gas H₂, Ph₃P o SnCl₂/MeOH. En una forma de realización, la reducción de azida se lleva a cabo por tratamiento con polvo de Zn en una mezcla de cloruro de metileno y ácido acético. La imidazopiridina 121, en donde Z = F, se prepara en dos etapas a partir de la aminopiridina 120. En la primera etapa, la fluoración se lleva a cabo por tratamiento de la aminopiridina 120 con SELECTFLUOR™ en una mezcla de MeOH y agua o búffer de fosfato pH 7. La ciclación para formar imidazopiridina 121 (Z = H o F) puede llevarse a cabo por tratamiento con cloro o bromoacetaldehído en un solvente orgánico apropiado como DMF o EtOH a temperaturas elevadas (50 a 120° C). En una forma de realización, la ciclación se realiza por tratamiento con cloroacetaldehído en EtOH a 70° C. De modo alternativo, la anilina 119 puede convertirse en dicloroéster 122 en dos etapas. En la primera etapa, la cloración se lleva a cabo bajo condiciones estándar como NCS en DMF. En la segunda etapa, la esterificación puede lograrse por medio de métodos estándar incluyendo, pero sin

estar limitados a ellos, esterificación de Fisher (MeOH, H_2SO_4), reacción con $TMSCHN_2$ o $TMSCl$ en MeOH. La aminopiridina 123 puede prepararse tal como se describió previamente para la aminopiridina 120 a excepción de que la adición de azida sódica puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. La ciclación (lograda tal como se describió anteriormente para la imidazopiridina 121) seguida de saponificación básica estándar dio imidazopiridina 124. El hidroxamato 125 puede prepararse a partir de la imidazopiridina 121 o la 124, utilizando procedimientos de acoplamiento estándar que incluyen, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP o DIC y la hidroxilamina apropiada. De modo alternativo, el hidroxamato 125 puede prepararse en dos etapas por conversión inicial en el cloruro de ácido por medio de métodos estándar seguido de adición de hidroxilamina.

El esquema 4 ilustra un método alternativo de preparación de compuestos de la fórmula II. Una 2-aminopiridina 126 apropiadamente funcionalizada en un solvente orgánico apropiado como diclorometano o dicloroetano se hace reaccionar con un ácido de Lewis tal como bromuro de cinc y el producto de condensación (127) tal como se revela por Katritzky et al. (*J. Org. Chem.*, 2003, 68, 4935-4937; *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3209-3213) para proporcionar el sistema de anillo de 3-dialquiaminoimidazo[1,2-a]piridina 128. Los productos de

condensación 127 (es decir, condensación de un glioxal, benzotriazol y una amina secundaria) puede generarse utilizando benzotriazol, glioxal y cualquier amina secundaria apropiada incluyendo, pero sin estar limitados a ellas, dimetilamina, dietilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-metilpiperazina, N-metilalilamina, dialiamina y N-metilbencilamina. El éster 128 se hidroliza por métodos de saponificación estándar y el ácido resultante puede convertirse en hidroxamato 129 por procedimientos de acoplamiento estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP o DIC y la hidroxilamina apropiada. De modo alternativo, el hidroxamato 129 puede prepararse en dos etapas por conversión inicial del ácido carboxílico en el cloruro de ácido o éster activado por medio de métodos estándar seguido de adición de hidroxilamina.

El esquema 5 ilustra un método alternativo de preparación de compuestos de la fórmula II. Se ilustra la preparación de 3-aminometilimidazo[1,2-a]piridinas 131 utilizando el procedimiento de reacción de Mannich modificado, desarrollado por Kercher et al. (manuscrito en preparación). La reacción se lleva a cabo, en general, combinando formaldehído acuoso al 37% y una amina apropiada en 6:1 acetonitrilo/agua. Pueden emplearse varias aminas secundarias incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, pirrolidina, piperadina, morfolina,

dimetilamina, N-BOC-piperazina y 1-metilpiperazina. La solución de amina y formaldehído se agita durante aproximadamente media hora, tras lo cual se añaden secuencialmente triflato de escandio y la imidazo[1,2-a]piridina 130 apropiada. La reacción de Mannich se cataliza preferentemente por un triflato de lantánido del grupo IIIA, preferentemente triflato de escandio, a pesar de que, de modo alternativo, puede llevarse a cabo utilizando un exceso de ácido prótico (AcOH o HCl) o temperaturas elevadas.

El esquema 6 ilustra un método alternativo de preparación de compuestos de la fórmula II. En el esquema 6 se ilustra la preparación de 3-aminometilimidazo[1,2-a]piridinas 134 por medio de alquilación reductiva. En la etapa 1, la 3-aminometilimidazo[1,2-a]piridina 133 se prepara a partir de la 3-formil-imidazo[1,2-a]piridina 132 apropiada y una amina apropiada utilizando métodos de reducción estándar tales como $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$ con o sin la adición de ácido acético en un solvente orgánico no reactivo apropiado tales como cloruro de metileno, acetonitrilo o tetrahidrofurano. La aminación reductiva se lleva a cabo, en general, por tratamiento del derivado de aldehído 132 con la amina y ácido acético en tetrahidrofurano a temperatura ambiente seguido de la adición de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$. En casos en los que $\text{R}'' = \text{H}$, la amina secundaria correspondiente 133 puede

protegerse de manera opcional, por ejemplo con un grupo de protección de ácidos lábil como carbamato de ter-butilo (BOC) para facilitar la manipulación en las etapas posteriores. En la etapa 2, el éster se hidroliza por métodos de saponificación estándar y el ácido resultante puede convertirse en hidroxamato 134 por procedimientos de acoplamiento estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP, o DIC y la hidroxilamina apropiada. De modo alternativo, el hidroxamato 134 puede prepararse en dos etapas por conversión inicial de ácido carboxílico en el cloruro de ácido o éster activado por medio de métodos estándar seguido de adición de hidroxilamina. Los grupos de protección, siempre que estén presentes, se eliminan después del acoplamiento.

El esquema 7 ilustra un método de preparación de compuestos de la fórmula III. En el esquema 7 se ilustra la preparación de derivados de 3-alquil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina. El compuesto 136 se prepara a partir del compuesto 135 en un procedimiento de dos etapas. Se convierte un derivado 2-cloropiridina 135 apropiadamente funcionalizado en la 2-hidrazinopiridina por reacción con hidrazina. La reacción se lleva a cabo en general por reacción de hidrazina con el derivado de 2-cloropiridina 135 en un solvente orgánico no reactivo tales como DMF o DMA a temperatura elevada (50 a 100° C). La 2-hidrazinopiridina se acila luego con el halogenuro de

ácido carboxílico apropiado tales como fluoruro, cloruro o bromuro, o el anhídrido de ácido carboxílico apropiado o anhídrido mixto en un solvente orgánico no reactivo apropiado tal como diclorometano y en presencia de una base apropiada tales como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, para proporcionar el intermediario 136. La acilación de la 2-hidrazinopiridina puede llevarse a cabo, de modo alternativo, por medio de procedimientos de acoplamiento de péptidos estándar con el ácido carboxílico apropiado y el reactivo de acoplamiento apropiado, incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP o DIC. El intermediario 136 se convierte en 3-alkil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina 137 por tratamiento con un exceso de oxicloruro de fósforo calentado diclorometano a reflujo. El éster 137 se hidroliza por métodos de saponificación estándar y el ácido resultante 138 puede convertirse en hidroxamato 139 por medio de procedimientos de acoplamiento de péptidos estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP o DIC y la hidroxilamina apropiada. De modo alternativo, el hidroxamato 139 puede prepararse en dos etapas por conversión inicial del ácido carboxílico en el cloruro de ácido o éster activado por medio de métodos estándar seguido de adición de hidroxilamina.

El esquema 8 ilustra un método de preparación de compuestos de la fórmula IV. En el esquema 8, se ilustra la

síntesis de derivados de 3-metil-benzo[c]isoxazol. El compuesto 141 se prepara a partir del compuesto 140 en un procedimiento de dos etapas. El éster metílico 140 se trata con azida sódica en 3:1 acetona/agua a temperatura elevada (reflujo) para provocar la sustitución nucleofílica. El derivado de 4-azido se aísla luego y se calienta en agua a reflujo para efectuar la ciclación en el sistema de anillo de benzo[c]isoxazol 141. El éster 141 se hidroliza por medio de métodos de saponificación estándar y el ácido carboxílico resultante puede convertirse en hidroxamato 142 por medio de procedimientos de acoplamiento de péptidos estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP, o DIC y la hidroxilamina apropiada. De modo alternativo, el hidroxamato 142 puede prepararse en dos etapas por conversión inicial del ácido carboxílico en el cloruro de ácido o éster activado por medio de métodos estándar seguido de adición de hidroxilamina.

El esquema 9 ilustra un método de preparación de compuestos de la fórmula V. La 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina 143 puede convertirse en aminopiridina 144 en una secuencia de tres etapas. En la primera etapa, el acoplamiento de Sonagashria usando TMS-acetileno, CuI, basa aminada, catalizador de paladio y solvente orgánico tal como DME, THF, o DMF a temperaturas entre 25 y 100° C, da la piridina nitroacetilénica. Los catalizadores de paladio apropiados

incluyen, pero sin estar limitados a ellos, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppf}$. Las bases de amina apropiadas incluyen, pero sin estar limitados a ellos, Et_3N , base de Hunig y diisopropilamina. La aminopiridina 144 se prepara luego por eliminación del grupo TMS bajo condiciones estándar como K_2CO_3 en MeOH, seguido de la reducción del grupo nitro utilizando Zn en polvo/AcOH, Fe o $\text{SnCl}_2/\text{MeOH}$. Para $Z = \text{H}$, se usa aminopiridina 144 directamente en la reacción de ciclación. Cuando $Z = \text{Cl}$, la aminopiridina 144 se halogena bajo condiciones estándar con NCS en DMF y luego se usa en la ciclación. Cuando $Z = \text{F}$, el intermediario de 2-cloro-3-aminopiridina se trata con KF, Kryptofix en DMSO para preparar aminopiridina 145. La ciclación para dar pirazolo[1,5-a]piridina 146 se lleva a cabo tratando la aminopiridina 145 con O-(4-nitrofenil)-hidroxilamina en un solvente orgánico apropiado como DMF a temperatura ambiente en presencia de una base como K_2CO_3 . El ácido carboxílico 149 puede prepararse, por ejemplo, utilizando una de las siguientes vías. Una vía comprende el acoplamiento cruzado mediado por paladio con bromobenceno apropiadamente sustituido y aminopirazolo[1,5-a]piridina 146. En este caso, el acoplamiento cruzado puede llevarse a cabo con un catalizador de paladio y un solvente orgánico como DME, THF, dioxano y tolueno a temperaturas de 60 a 120° C. Los catalizadores de paladio apropiados incluyen,

pero sin estar limitados a ellos, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{bda})_3$ y $\text{Pd}(\text{dba})_2$. Los ligandos apropiados incluyen, pero sin estar limitados a ellos, BINAP, DPPF y $(o\text{-tol})_3\text{P}$. Las bases de amina apropiadas incluyen, pero sin estar limitados a ellos, NaOt-Bu , KOt-Bu y Cs_2CO_3 . La segunda vía comprende la reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ con aminopirazolo[1,5-a]piridina 146 y el 2-fluoronitrobencono apropiadamente sustituido. En este caso, el acoplamiento puede llevarse a cabo mezclando los dos componentes en un solvente orgánico apropiado como xilenos, tolueno, DMSO o DMF a temperaturas elevadas (80 a 150° C). Opcionalmente, puede emplearse una base en el acoplamiento de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 . El ácido carboxílico 149 se prepara luego por funcionalización del anillo aromático seguido por oxidación. En el primer caso, la funcionalización comprende la halogenación bajo condiciones estándar con NCS o NBS en DMF. En el segundo caso, la funcionalización comprende la química de Sandmeyer para convertir el nitroareno en el areno o halogenuro de arilo deseado (reducción del grupo nitro; diazonación; halogenación o protonación). En ambas vías, la última etapa para preparar ácido carboxílico 149 es la oxidación del resto de toluilo. Esto puede lograrse por medio de métodos estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, KMnO_4 , $\text{NaOCl}/\text{RuCl}_3$ o $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{HCl}$. El ácido carboxílico resultante 149 puede convertirse en hidroxamato 150 por medio de

procedimientos de acoplamiento de péptidos estándar incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, EDCI/HOBt, PyBOP o DIC y la hidroxilamina apropiada. De modo alternativo, el hidroxamato 150 puede prepararse en dos etapas por conversión inicial del ácido carboxílico en el cloruro de ácido o éster activado por medio de métodos estándar seguido de adición de hidroxilamina.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrate farmacéuticamente aceptables del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, dicha composición farmacéutica sirve para el tratamiento de cáncer, tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, de páncreas, de mama, de cabeza, de cuello, renal, ovárico, de próstata, colorrectal, de esófago, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra forma de realización, dicha composición farmacéutica sirve para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata (BPH)).

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad

renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o el tratamiento de dolor en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para la prevención del implante de blastocitos en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, dicha composición farmacéutica sirve para tratar una enfermedad seleccionada del grupo integrado por angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tales como artritis reumatoidea, aterosclerosis, enfermedad de intestino inflamado, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eczema y esclerodermia,

diabetes, retinopatía diabética, retinopatía en la premadurez, degeneración macular asociada a la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, de páncreas, de próstata, de colon y epidermoide.

La invención también se refiere a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización, dicho método se refiere al tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, pulmón, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, ovárico, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra forma de realización, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de piel (por ejemplo, psoriasis), restenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata (BPH)).

La invención también se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato del mismo

farmacéuticamente aceptables, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo integrado por inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

La invención también se refiere a un método para tratar pancreatitis o enfermedad renal en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a un método para prevenir el implante de blastocitos en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a un método para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, que comprende la administración a dicho

mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización, dicho método sirve para tratar una enfermedad seleccionada del grupo integrado por angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoidea, aterosclerosis, enfermedad de intestino inflamado, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía en la premadurez, degeneración macular asociada a la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, de páncreas, de próstata, de colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden ser tratados con los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y hidratos de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se diagnosticó psoriasis, restenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, CMML, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de

cuello, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas adrenales), sarcomas de los tejidos lisos, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos infantiles, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas primarios de cerebro o adenomas pituitarios).

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico son efectivos, en conjunto, para inhibir el crecimiento celular anormal. Muchos agentes quimioterapéuticos son conocidos actualmente en el arte. En una forma de realización, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo integrado por inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos intercalantes,

inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

Esta invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o para tratar un trastorno hiperproliferativo, método que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con radioterapia, en donde las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco están combinadas con la radioterapia efectiva para inhibir el crecimiento celular anormal o para tratar el trastorno hiperproliferativo en mamífero. Las técnicas para administración la radioterapia son conocidas en el arte, y estas técnicas pueden ser usadas en la terapia combinatoria descrita en la presente. La administración del compuesto de la invención en esta terapia combinatoria puede ser determinada según lo descrito en la presente memoria.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden tornar más sensibles a las células anormales al tratamiento con radiación a los fines de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células. De acuerdo con ello, la presente invención también se refiere a un método para sensibilizar a las células

anormales en un mamífero al tratamiento con radiación, que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, cantidad que es efectiva para sensibilizar las células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad de compuesto, sal o solvato en este método puede ser determinada de acuerdo con el medio para lograr las cantidades efectivas de compuestos de este tipo descritos en la presente.

La invención también se refiere a un método y a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, un profármaco del mismo o un derivado del mismo rotulado isotópicamente y una cantidad de una o varias sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de la MMP-2 (metaloproteínasa de matriz 2), inhibidores de la MMP-9 (metaloproteínasa de matriz 9) e inhibidores de la COX-II (ciclooxigenasa II), pueden usarse junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles

incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de la metaloproteinasa de matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), solicitud europea de patente N° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud europea de patente N° 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WC 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicado el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicado el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WC 99/29667 (publicado el 17 de julio de 1999), solicitud internacional PCT N° PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud europea de patente N° 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña N° 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisoria de los Estados Unidos N° 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de los Estados

87

Unidos 5.863.949 (editada el 26 de enero de 1999), patente de los Estados Unidos 5.861.510 (editada el 19 de enero de 1999) y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), cada una de las cuales está incorporada en la presente por referencia en su totalidad. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen una pequeña actividad o no tienen actividad inhibidora de MMP-1. Con mayor preferencia, son aquellos que inhiben selectivamente la MMP-2 y/o MMP-9 respecto de otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de modo intercambiable en esta solicitud.

"Crecimiento celular anormal", tal como se usa en la presente, salvo que se indique otra cosa, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos de regulación normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por expresión de una tirosina quinasa mutada o sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en donde se produce una activación aberrante de la tirosina quinasa; (3) cualquier tumor que

prolifera por las tirosina quinasas receptoras; (4) cualquier tumor que prolifera por la activación aberrante de la serina/treonina quinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en donde se produce la activación aberrante de la serina/treonina quinasa.

El término "tratar", tal como se usa en la presente, salvo que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o la condición patológica a la que se aplica este término, o uno o varios síntomas de tal trastorno o condición patológica. El término "tratamiento", tal como se usa en la presente, salvo que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratamiento como "tratar" que se define inmediatamente antes.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a una cantidad tal variará según factores tales como el compuesto en particular, la condición patológica y su gravedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero sin embargo podrá ser determinada por rutina por un especialista en el arte. "Tratamiento" implica la mitigación de una condición patológica en un mamífero, tal como un ser humano, que está afectado, al menos en parte, por la actividad de MEK e incluye, sin estar limitado a ello, la prevención de que aparezca la condición patológica en un mamífero, particularmente cuando el mamífero está predispuesto a tener la

condición patológica, pero que aún no ha sido diagnosticada; la modulación y/o la inhibición de la condición patológica; y/o el alivio de la condición patológica.

A fin de usar un compuesto de la fórmula I-V o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I-V, o una sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, tal como se definió en la presente con anterioridad, asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, tabletas de disolución oral, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por

ejemplo como solución acuosa u oleosa estéril para dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular o como supositorio para dosis rectales). Por ejemplo, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o varios agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación en comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo c propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar sin revestimiento c con revestimiento ya sea para modificar su desintegración y su posterior absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cada caso utilizando agentes de revestimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en el arte.

Las composiciones para uso oral pueden tener forma de cápsulas de gelatina dura, en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como

cápsulas de gelatina blanda, en las cuales el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen, por lo general, el ingrediente activo en forma de polvo fino junto con uno o varios agentes de suspensión tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilensorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilensorbitano monooleato. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o varios conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes endulzantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el

ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de arachís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tales como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Puede añadirse agentes endulzantes tales como los indicados con anterioridad, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden preservarse por medio de la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y los gránulos apropiados para preparar una suspensión acuosa por medio de la adición de agua contienen en general el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o varios conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes apropiados se ejemplifican por medio de los recién mencionados. Los excipientes adicionales, tales como los agentes endulzantes, saborizantes y colorante, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o arachís, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser, por ejemplo, gomas

af

naturales tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales tales como porotos de soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como polioxietilensorbitano monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes endulzantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y también pueden contener un emoliente, conservante, saborizante y/o colorante.

las composiciones farmacéuticas también pueden tener forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que puede ser formulada de acuerdo con procedimientos conocidos, utilizando uno o varios de los agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión que fueron mencionados previamente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico de aceptación parenteral, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol.

Las formulaciones en supositorios pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante

apropiado que es sólido a temperaturas habituales, pero líquidas a la temperatura rectal y, en consecuencia, se disolverán en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, pueden obtenerse generalmente formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en el arte.

Las composiciones para administrar por insuflación pueden tener forma de un polvo finamente dividido, que contiene partículas de diámetro medio de, por ejemplo, 30 μm o mucho menos, comprendiendo el polvo en sí ya sea ingrediente activo solo o diluido con uno o varios portadores fisiológicamente aceptables tal como lactosa. El polvo para insuflación se retiene luego convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50 mg de ingrediente activo para usar con un dispositivo con turbo-inhalador, tal como se usa para insuflar el conocido agente cromoglicato de sodio.

Las composiciones para administrar por inhalación pueden tener forma de un aerosol convencional presurizado dispuesto

para dispensar el ingrediente activo ya sea como un aerosol que contiene gotitas sólidas o líquidas finamente divididas. Pueden usarse propelentes convencionales para aerosol tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo para aerosol está dispuesto convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para mayor información sobre formulaciones, véase el capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente en la presente por referencia.

La cantidad de un compuesto de la presente invención que se combina con uno o varios excipientes para producir una forma de dosis única variará necesariamente según la persona tratada, la severidad del trastorno o condición patológica, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico tratante. Sin embargo, una dosis efectiva está dentro del rango de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, con preferencia, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería una cantidad de aproximadamente 0,05 a 7 g/día, con preferencia, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles posológicos por debajo del límite inferior

del rango antes mencionado puede ser más que adecuado, mientras que, en otros casos, pueden emplearse dosis mucho más grandes sin causar ningún efecto colateral adverso, con la condición de que tales dosis más grandes se dividan primero en varias dosis pequeñas para ser administradas durante el día. Para mayor información acerca de las vías de administración y regímenes posológicos, véase el capítulo 25.3 en el Volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente en la presente por referencia.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I-V variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y severidad de las condiciones patológicas, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios de la medicina bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros fármacos y terapias empleados en el tratamiento de estados patológicos que se beneficiarían con la inhibición de MEK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede aplicarse en combinación con una o varias sustancias antitumorales, incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, inhibidores mitóticos tales como vinblastina; agentes de alquilación tales como cis-platino,

carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo, citosina, arabinsida e hidroxiurea; o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos revelados en la solicitud europea de patente N° 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores de la transducción de señales, tales como los agentes que pueden inhibir las respuestas del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tales como anticuerpos de EGRF, anticuerpos de EGF y moléculas que son inhibidoras de EGFR tales como los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca) y BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim); inhibidores del VEGF tales como SU-6668 (Sugen Inc. de San Francisco del Sur, California, EE.UU.) o el anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de San Francisco del Sur, California; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes tales como adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas tales como antiestrógenos tales como NolvadexTM (tamoxifeno); o, por ejemplo, antiandrógenos tal como CasodexTM (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Este tratamiento conjunto puede lograrse por medio de dosis simultáneas, secuenciales o separadas de los componentes individuales del tratamiento.

A pesar de que los compuestos de la fórmula I-V son

principalmente valiosos como agentes terapéuticos para usar en animales de sangre caliente (incluido el ser humano), también son útiles cuando se requieran para inhibir los efectos de MEK. Así, son útiles como estándares farmacológicos en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La actividad de los compuestos de la presente invención puede ser determinada por medio del siguiente procedimiento. Se expresa MEK-1 (2-393) N-terminal, de 6 His-tag, constitutivamente activa, en *E. coli* y la proteína se purifica por medio de métodos convencionales (Ahn et al., *Science* 1994, 265, 966-970). Se evalúa la actividad de MEK1 midiendo la incorporación de γ - ^{33}P -fosfato de γ - ^{33}P -ATP en ERK2 N-terminal de His tag, que se expresa en *E. coli* y se purifica por medio de métodos convencionales, en presencia de MEK-1. El ensayo se lleva a cabo en una placa de polipropileno de 96 cavidades. La mezcla de incubación (100 μl) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerolfosfato 5 mM, ortovanadato de sodio 100 μM , DTT 5 mM, MEK1 5 nM y ERK2 1 μM . Se suspenden inhibidores en DMSO y todas las reacciones, incluidos los controles, se llevan a cabo a una concentración final de 1% DMSO. Las reacciones se inician con la adición de ATP 10 μM (con 0,5 μCi γ - ^{33}P -ATP/cavidad) y se incuban a temperatura ambiente durante

45 minutos. Se añade igual volumen de 25% TCA para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se colocan en placas filtrantes de fibra de vidrio B y se lava el ATP rotulado excedente utilizando un cosechador Tomtec MACH III. Las placas se dejan secar al aire antes de adicionar 30 μ l/cavidad de Packard Microscint 20 y se cuentan las placas utilizando un contador Packard TopCount. En este ensayo, los compuestos de la invención exhibieron una IC_{50} inferior a 50 micromoles.

Los compuestos representativos de la presente invención, los cuales están comprendidos en la presente invención incluyen, pero sin estar limitados a ellos los compuestos de los ejemplos y sus sales por adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. Los ejemplos presentados más abajo ilustran las formas de realización particulares de la invención y no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones.

Las descripciones en esta solución de todos los artículos y referencias, incluyendo patentes, se incorporan en la presente por referencia.

EJEMPLOS

A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y sólo sugieren un método para poner en práctica la invención. Las personas especialistas en el arte reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar muchos otros inhibidores de MEK de la invención y se consideran que métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención se hallan dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo exitosamente por medio de modificaciones aparentes para los expertos en el arte, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos de interferencia, utilizando otros reactivos apropiados conocidos en el arte distintos a los ya descritos, y/o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. De modo alternativo, se verá que otras reacciones reveladas en la presente o conocidas en el arte tienen aplicabilidad en la preparación de otros compuestos de la invención.

En los ejemplos descritos más abajo, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se representan en grados Celsius. Los reactivos pueden adquirirse de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y se usaron sin posterior purificación, salvo que

103

se indicara otra cosa. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano de Aldrich en frascos sellados seguros y se usaron tal cual fueron recibidos.

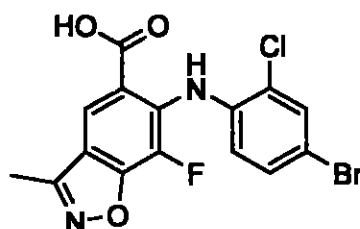
Las reacciones representadas más abajo se realizaron, en general, bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo que se estableciera otra cosa) en solventes anhidros y los frascos de reacción se equiparon típicamente con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. La cristalería fue secada al horno y/o secada con calor.

Se realizó la cromatografía en columna en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters).

Se registraron los espectros ^1H -RMN en un instrumento Bruker que operaba a 300 MHz o en un instrumento Varian que operaba a 400 MHz. Los espectros ^1H -RMN se obtuvieron como soluciones de CDCl_3 (registrados en ppm), utilizando cloroformo como estándar de referencia (7,25 ppm). Se usaron otros solventes para RMN cuando fue necesario. Si se registran multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de

tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando están dadas, se registran en Hertz (Hz).

Ejemplo 1



Síntesis de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (9a)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 9a se indica en la Figura 1.

Etapa A: Preparación de ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico (2):

A una solución de 1-bromo-2,3,4-trifluorobenceno (1) (5,0 ml, 41,7 mmol) en THF (120 ml) se añadió LiHMDS (solución 2,0 M, 21 ml, 42 mmol) a -78°C . Tras agitar durante 1 hora a -78°C , la mezcla se añadió a una solución de CO_2 en THF (1 l). Se retiró el baño de hielo seco y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl acuoso al 10 % (835 ml), se concentró y se lavó con éter (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso al 5% (300 ml) y agua

(100 ml). La capa acuosa se acidificó (pH 0) con HCl concentrado. La suspensión resultante se extrajo con éter (2 x 300 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró a presión reducida para obtener 7,70 g (rendimiento del 72%) del producto deseado (2).

Etapa B: Preparación de ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (3):

A una solución de LiHMDS (49,0 ml, 2 M en THF/heptano) en THF (40 ml) se añadió 2-clorofenilamina (6,50 ml, 60,6 mmol) a -78°C . Tras agitar vigorosamente durante 10 minutos, se añadió una solución de ácido 5-bromo-2,3,4-trifluoro-benzoico (2) (7,70 g, 30,2 mmol) en THF (60 ml). Se retiró el baño de hielo seco y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se trató con HCl acuoso al 10 % (75 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por trituración hirviendo CH_2Cl_2 , dio 7,24 g (66%) del ácido deseado (3) en forma de una sustancia sólida amarilla.

Etapa C: Preparación de éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (4):

A una solución de ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (3) (4,50 g, 12,4 mmol) en una mezcla 3:1 de

106

THF:MeOH (32 ml) se añadió (trimetilsilil)-diazometano (8,10 ml de una solución 2 M en hexanos) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 4,35 g (93%) del éster metílico deseado (4).

Etapas D: Preparación de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-5-trimetilsilaniletinilbenzoico (5):

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (4) (101 mg, 0,268 mmol), TMS-acetileno (0,045 ml, 0,31 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18,7 mg, 0,0261 mmol), CuI (5,1 mg, 0,027 mmol) e *i*-Pr₂NH (0,075 ml, 0,53 mmol) en THF (1,5 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (100% hexano a 1% EtOAc en hexano) dio 81,3 mg (rendimiento del 77%) del producto deseado (5).

Etapas E: Preparación de éster metílico del ácido 5-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (6):

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-5-trimetilsilaniletinilbenzoico (5) (79,4 mg, 0,20 mmol), HgSO_4 (59,8 mg, 2,0 mmol) y H_2SO_4 concentrado (0,02 ml, 0,40 mmol) en acetona acuosa al 80% (2,5 ml) se calentaron a reflujo durante 48 horas. La reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 50,1 mg (73%) del producto deseado (6).

Etapa F: Preparación de éster metílico del ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluorometilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (7):

Se añadió $t\text{-BuOK}$ (0,47 ml, 1,0 M en THF) a oxima de propan-2-ona (35 mg, 0,47 mmol). Tras agitar durante 30 minutos, se añadió THF (0,5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C . Se añadió una solución de éster metílico del ácido 5-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (6) (50,0 mg, 0,147 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado acuoso, se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el éster metílico del ácido 5-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3-fluoro-4-isopropilidenaminoxibenzoico. La oxima recuperada se

suspendió en una mezcla 1:1 de HCl acuoso al 5% y MeOH (30 ml) y se calentó hasta reflujo. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (40% de cloruro de metileno en hexanos) dio como resultado 17 mg (35% para dos etapas) del producto deseado (7).

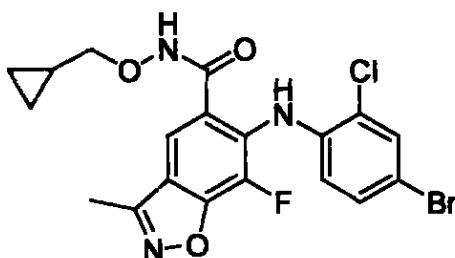
Etapa G: Preparación de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (8a):

Se agitaron éster metílico del ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (7) (18,6 mg, 0,0556 mmol) y N-bromosuccinimida (12,0 mg, 0,0667 mmol) en DMF (1 ml) durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (10% EtOAc en hexanos) dio como resultado 12,6 mg (55%) del producto deseado (8a).

Etapa H: Preparación de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (9a):

A una solución de éster metílico del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (8a) (200 mg, 0,48 mmol) en THF-agua (3 ml/1,5 ml) se añadió LiOH acuoso (1 M, 1,00 ml) a temperatura ambiente. Al cabo de 15 horas, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 con HCl acuoso (1 M), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc/THF. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 191,5 mg (99%) del ácido crudo (9a) que se usó sin posterior purificación. MS APCI (-) *m/z* 397, 399 (M⁺, patrón Br, Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 2,60 (s, 3H): ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) -140,15 (s).

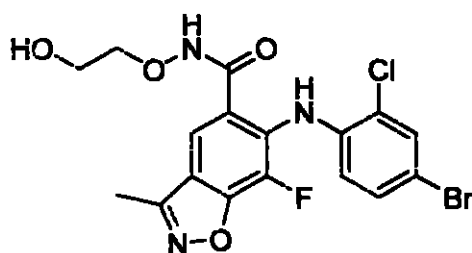
Ejemplo 2



Síntesis de ciclopropilmetoxiamida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (10a)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 10a se indica en la Figura 1. A una solución de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (9a) (50,0 mg, 0,125 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HOBt (24,6 mg, 0,161 mmol), Et₃N (0,060 ml, 0,43 mmol), O-ciclopropilmetil-hidroxilamina (15,5 mg, 0,178 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (32,2 mg, 0,168 mmol) a temperatura ambiente. Al cabo de 6 días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado acuoso, salmuera, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (0,5% MeOH en CH₂Cl₂) para dar 27,6 mg (rendimiento del 47%) del producto deseado (10a). MS APCI (-) m/z 466, 468 (M⁺, patrón Br, Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 3,73 (d, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,28 (m, 2H): ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) -140,96 (s).

Ejemplo 3



Síntesis de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (12a)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 12a se indica en la Figura 2.

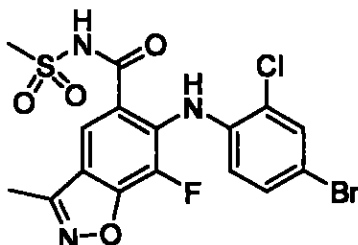
Etapas A: Preparación de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (11a):

A una solución de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (10a) (75,2 mg, 0,188 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió HOBt (38,2 mg, 0,249 mmol), Et₃N (0,080 ml, 0,571 mmol), O-(2-viniloxietil)hidroxilamina (28,5 mg, 0,276 mmol) y EDCI (47,2 mg, 0,246 mmol) a temperatura ambiente. Al cabo de 6 días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado acuoso, salmuera, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró

al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (3% MeOH en CH₂Cl₂) para dar 57,8 mg (63%) del producto deseado (11a).

Etapa B: Preparación de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (12a):

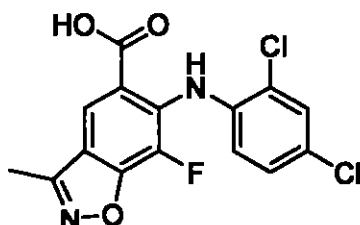
Una solución de (2-viniloxietoxi) amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (11a) (55,4 mg, 0,114 mmol) y HCl acuoso (1 M, 0,23 ml) en EtOH (3 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 6-7 con NaOH acuoso (2 M). La reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 50,2 mg (rendimiento del 96%) del producto deseado (12a). MS APCI (-) m/z 456, 458 (M⁺, patrón Br, Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 2,60 (s, 3H): ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) -140,85 (s).

Ejemplo 4**Síntesis de N-[6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carbonil]-metansulfonamida (13a)**

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 13a se indica en la Figura 3. Una mezcla de ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (9a) (41 mg, 0,102 mmol) y carbonildiimidazol (23 mg, 0,140 mmol) en THF (1 ml) se agitó a 50° C en un reactor de tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió metansulfonamida (17 mg, 0,179 mmol) seguido de DBU (0,025 ml, 0,164 mmol). Tras agitar a 50° C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, HCl 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (7% MeOH en CH₂Cl₂) dio como resultado 34 mg (rendimiento del 65%) del producto deseado (13a). MS APCI (-) *m/z* 474, 476 (M⁺, patrón Br, Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,55 (s, 3H): ¹⁹F RMN (376

MHz, CD₃OD) -141,84 (s).

Ejemplo 5



Síntesis de ácido 6-(2,4-dicloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (9b)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 9b se indica en la Figura 1.

Etapa A: Preparación de éster metílico del ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (8b):

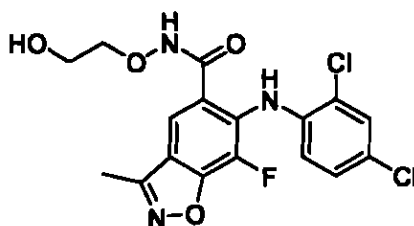
Se agitaron éster metílico del ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (7) (129 mg, 0,384 mmol) y *N*-clorosuccinimida (57 mg, 0,421 mmol) en DMF (5 ml) durante 16 horas. Se agregó HCl concentrado (3 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (5% EtOAc en hexanos) dio como resultado 73 mg

(52%) del producto deseado (8b).

Etapas B: Preparación de ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (9b):

Se preparó el compuesto 9b de acuerdo con la Etapa H del Ejemplo 1 utilizando éster metílico del ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (8b) para proporcionar 68 mg (rendimiento del 98%) del producto deseado (9b). MS APCI (-) m/z 353, 355 (M+, patrón Br, Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 2,60 (s, 3H): ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) -140,36 (s).

Ejemplo 6

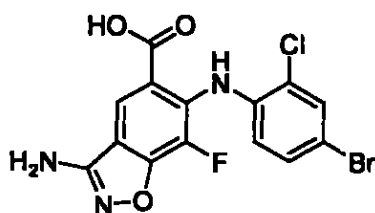


Síntesis de (2-hidroxietoxi)amida del ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (12b)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 12b, tal como se indica en la Figura 4, se llevó a cabo de acuerdo con las etapas A y B del Ejemplo 3 utilizando ácido 6-(2,4-diclorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[d]isoxazol-5-

carboxílico (9b) como material de partida para proporcionar 29 mg (rendimiento del 38% para dos etapas) de 12b. MS APCI (-) m/z 412, 414 (M+, patrón Br, Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 2,60 (s, 3H): ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) -141,05 (s).

Ejemplo 7



Síntesis de ácido 3-amino-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (19)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 19 se indica en la Figura 5.

Etapas A: Preparación de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-5-ciano-3,4-difluorobenzoico (15):

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (14) (3,01 g, 7,99 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (93 mg, 0,162 mmol), Pd_2dba_3 (73 mg, 0,080 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (573 mg, 4,78 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP: 4,5 ml) se calentó en un reactor de tubo sellado. Al cabo de 20 horas, la mezcla de reacción se

117

enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con la adición de 8 ml de una mezcla 4:1:4 (volumen) de NH_4Cl saturado, se concentró NH_4OH y agua y se extrajo con una mezcla de EtOAc/THF . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una mezcla 4:1:4 (volumen) de NH_4Cl saturado, se concentró NH_4OH y agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (dos veces: 100% hexanos a 35% CH_2Cl_2 en hexanos, luego 30% CH_2Cl_2 en hexanos) dio como resultado 1,33 g (52%) del producto deseado (15).

Etapa B: Preparación de éster metílico del ácido 3-amino-6-(2-clorofenilamino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (17):

Se añadió $t\text{-BuOK}$ (3,80 ml de una solución 1,0 M en THF) a una solución agitada de oxima de propan-2-ona (285 mg, 3,82 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con THF (20 ml) y al cabo de 30 minutos se enfrió hasta 0°C . Se agregó una solución de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-5-ciano-3,4-difluorobenzoico (15) (600 mg, 1,86 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Al cabo de 90 minutos, la mezcla de reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y se diluyó con EtOAc . La capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera, se secó (MgSO_4)

113

y se concentró. El residuo (16) se diluyó con MeOH (10 ml) y se adicionó una solución de HCl 2 M en éter dietílico (10 ml). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (1,5% MeOH en CH₂Cl₂) dio como resultado 399 mg (64%) del producto deseado (17).

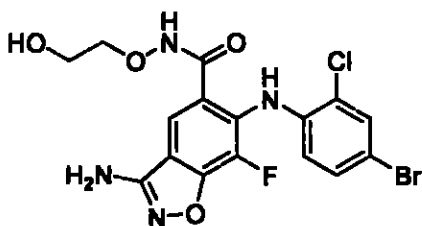
Etapa C: Preparación de éster metílico del ácido 3-amino-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (18):

Se preparó el compuesto 18 de acuerdo con la Etapa G del Ejemplo 1 utilizando compuesto 17 como material de partida.

Etapa D: Preparación de ácido 3-amino-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (19):

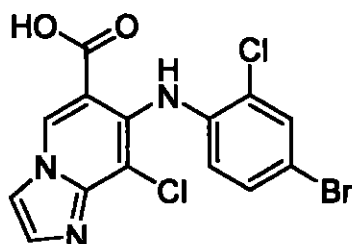
Se preparó el compuesto 19 de acuerdo con la Etapa H del Ejemplo 1 utilizando éster metílico del ácido 3-amino-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (18) como material de partida para proporcionar 188 mg (rendimiento del 98%) del compuesto 19. MS APCI (-) m/z 398, 400 (M+, patrón Br, Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,76 (s, 2H): ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) -141,48 (s).

119

Ejemplo 8

Síntesis de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 3-amino-6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (21)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 21, tal como se indica en la Figura 6, se realizó de acuerdo con las etapas A y B del Ejemplo 3 utilizando ácido 3-amino-6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluorobenzo[d]isoxazol-5-carboxílico (19) como material de partida para proporcionar 16 mg (rendimiento del 23% para dos etapas) del compuesto 21. MS APCI (-) m/z 457, 459 (M^+ , patrón Br, Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,71 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,59 (s, 2H): ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) - 140,64 (s).

Ejemplo 9

Síntesis de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (30)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 30 se indica en la Figura 7.

Etapa A: Preparación de éster etílico del ácido 4,6-dicloronicotínico (22):

Se añadió POCl_3 (100 ml, 1092 mmol) al éster etílico del ácido 4,6-dihidroxinicotínico (*J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1363) (20,0 g, 109 mmol). La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió trietilamina (15,2 ml, 109 mmol) gota a gota a una velocidad suficiente para mantener la temperatura interna de la mezcla de reacción a menos de 25°C . Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego a 80°C . Al cabo de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en 2 l de hielo trozado. La mezcla se extrajo con EtOAc y éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados

se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El líquido de color marrón oscuro se purificó haciéndolo pasar por un tapón de gel de sílice (CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (22) en forma de una sustancia sólida de color amarillo de bajo punto de fusión (18,7 g, 78%).

Etapa B: Preparación de ácido 4,6-dicloronicotínico (23):

Se añadió hidróxido de sodio (40 ml, solución 6,25 M) a una solución agitada de éster etílico del ácido 4,6-dicloronicotínico (22) (25,95 g, 118 mmol) en una mezcla 4:1:1 de THF/MeOH/agua (600 ml). Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 2 con HCl concentrado, se diluyó con 1:1 EtOAc/Et₂O y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La sustancia sólida resultante de color blanquecino se concentró dos veces a partir de tolueno para dar el producto deseado (23) en forma de una sustancia sólida blanca (21,73 g, 96%).

Etapa C: Preparación de sal de clorhidrato de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-6-cloronicotínico (24): Se añadió LiHMDS (261 ml de una solución 1 M en hexanos) gota a gota durante 30 minutos a una solución de 4-bromo-2-clorofenilamina (35,0 g, 172 mmol) en THF (80 ml) a -78°C . Al cabo de 1 hora, se añadió ácido 4,6-dicloronicotínico (23) (15,7 g, 81,7 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla de reacción se

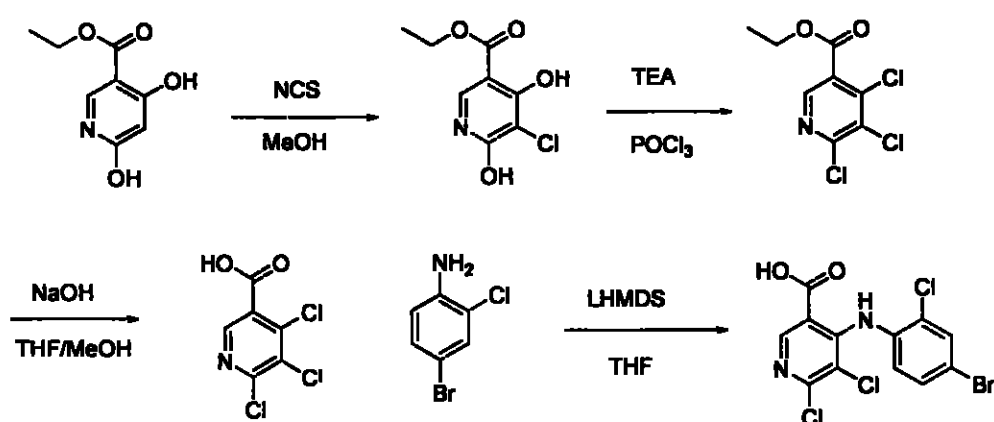
calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua, se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 M. El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con EtOAc. Las sustancias sólidas se concentraron dos veces de tolueno, se trituraron con CH_2Cl_2 y se recogieron por filtración. Las sustancias sólidas se concentraron luego de tolueno (3x) seguido de secado al vacío para dar el producto deseado (24) que contenía una pequeña cantidad de agua (36,0 g).

Etapa D. Preparación de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico (25):

Se agregó N-clorosuccinimida (13,0 g, 99,0 mmol) a una suspensión de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-6-cloronicotínico (24) (32,54 g, 89,9 mmol) en DMF (500 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bisulfito de sodio saturado (200 ml) y agua (1 l) dando como resultado la formación de un precipitado blanco espeso que se aisló por filtración y se lavó con agua. Las sustancias sólidas se disolvieron en THF. Se añadieron dos volúmenes de éter dietílico y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre NaSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar una sustancia sólida de color anaranjado. La sustancia sólida se trituró con éter dietílico para

proporcionar el producto deseado en forma de una sustancia sólida blanquecina (25) (13,34 g, 37%). MS (APCI-) m/z 393, 395, 397 (M-; patrón Cl, Br) detectado.

De modo alternativo, puede sintetizarse ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico (25) por medio de la ruta y el procedimiento descritos con posterioridad.



Se añadió *N*-clorosuccinimida (56,5 g, 423 mmol) por porciones a una suspensión de éster etílico del ácido 4,6-dihidroxinicotínico (70,5 g, 385 mmol) en DMF (705 ml). Se agregó HCl concentrado (3,20 ml, 38,5 mmol). Tras agitar durante 2,5 horas, el producto se precipitó con agua y Na₂S₂O₃ (70 ml). La suspensión se acidificó hasta pH 3 con HCl 2 M (30 ml). Se aisló el producto deseado, éster etílico del ácido 5-cloro-4,6-dihidroxinicotínico en forma de una sustancia sólida de color amarillo pálido (75,7 g, 90%) por filtración. MS ESI (+) m/z 218, 220 (M+, patrón Cl) detectado.

Se suspendió éster etílico del ácido 5-cloro-4,6-dihidroxinicotínico (8,05 g, 37 mmol) en oxicloruro de fósforo (30 ml, 296 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0° C y se añadió trietilamina (5,16 ml, 37,0 mmol). La reacción se calentó hasta 60° C durante tres horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo, se agitó durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo (2x) y éter dietílico (1x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en un líquido marrón. El producto crudo se pasó a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtuvo el producto deseado éster etílico del ácido 4,5,6-tricloronicotínico en forma de un líquido amarillo (7,76 g, 82%).

Se añadió hidróxido de sodio (solución 1,0 M, 61,0 ml, 61,0 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4,5,6-tricloro-nicotínico (7,76 g, 30,5 mmol) en 4:1 THF/MeOH (150 ml). Tras agitar durante 30 minutos, la reacción se acidificó hasta pH 1 por adición de HCl concentrado, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3x) y salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto deseado, ácido 4,5,6-tricloronicotínico, en forma de una sustancia sólida de color blanquecino (6,77 g, 98%).

Se añadió LiHMDS (solución 1,0 M en hexanos, 53,0 ml, 53,0

123

mmol) gota a gota a una solución agitada de 4-bromo-2-clorofenilamina (7,10 g, 35,0 mmol) en THF (15 ml) enfriada hasta -78° C. Al cabo de 1 hora, se añadió ácido 4,5,6-tricloronicotínico (3,73 g, 16,5 mmol) gota a gota como una solución en THF (12 ml). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. La suspensión se diluyó con HCl 1 M y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en una sustancia sólida de color marrón tostado. La sustancia sólida se trituró con éter dietílico durante toda la noche y las sustancias sólidas se aislaron por filtración para proporcionar el producto deseado (25) en forma de una sustancia sólida de color tostado (4,85 g, 75%). MS APCI (-) m/z 395, 397 (M-, patrón Cl, Br) detectado.

Etapa E. Preparación de éster metílico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico (26):

Se añadió lentamente trimetilsilildiazometano (solución 2,0 M en hexanos, 37 ml, 74 mmol) a una suspensión de ácido 4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-5,6-dicloro-nicotínico (25) (14,67 g, 37 mmol). Una vez completa la adición, la suspensión resultante se diluyó con hexanos (600 ml) y las sustancias sólidas se aislaron por filtración lavando con hexanos. El producto deseado se aisló en forma de una sustancia sólida

128
blanquecina (10,06 g). Los lavados con hexanos se concentraron y las sustancias sólidas se pasaron por un tapón de gel de sílice eluyendo con diclorometano. La concentración de las fracciones que contenían producto dio como resultado 3,83 g adicionales de producto deseado (26) para un total de 13,89 g (91%). MS (APCI+) m/z 409, 411, 413 (M+; patrón Cl, Br) detectado.

Etapa F. Preparación de éster metílico del ácido 6-azido-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotínico (27):

Se añadió azida sódica (4,4 g, 68 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico (26) (13,89 g, 33,8 mmol) en DMF (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se diluyó con agua (600 ml) y el precipitado resultante de color blanco se recogió por filtración y se lavó con agua. Las sustancias sólidas se disolvieron en THF. Se agregaron dos volúmenes de éter dietílico y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre NaSO_4 , se filtró y se concentró al vacío en el producto deseado (27) en forma de una sustancia sólida de color amarillo pálido (12,94 g, 92%).

Etapa G. Preparación de éster metílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-nicotínico (28):

Se añadió cinc en polvo (10 g, 155 mmol) por porciones a

una suspensión de éster metílico del ácido 6-azido-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotínico (27) (12,94 g, 31 mmol) en 3:1 diclorometano/ácido acético (300 ml). Al cabo de 15 minutos, la mezcla de reacción se vertió en 700 ml acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La solución orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (28) en forma de una sustancia sólida blanquecina (11,85 g, 98%). MS (APCI+) m/z 390, 392, 394 (M⁺; patrón Cl, Br) detectado.

Etapas H. Preparación de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (29):

Se añadió cloroacetaldehído (50% solución acuosa, 0,70 ml, 5,7 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotínico (28) en DMF (7 ml) contenida en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante cuatro horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La solución de color marrón oscuro se diluyó con agua (70 ml). El precipitado resultante de color marrón claro se recogió por filtración y se lavó con agua. Las sustancias sólidas se disolvieron en THF. Se agregaron dos volúmenes de acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con salmuera, se secó

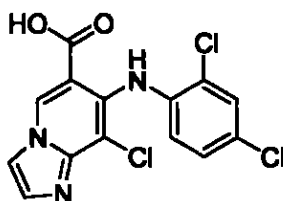
sobre NaSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar una sustancia sólida marrón. El filtrado acuoso se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se secaron sobre NaSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Este material se combinó con la sustancia sólida marrón previamente aislada y el material combinado se sometió a cromatografía en columna (diclorometano, seguido de 20:1 diclorometano/metanol). El producto deseado (29) se aisló en forma de una sustancia sólida de color amarillo pálido (0,752 g, 64%). MS (APCI+) m/z 414, 416, 418 (M^+ ; patrón Cl, Br) detectado.

Etapa I. Preparación de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (30):

Se añadió hidróxido de sodio (1,0 M solución acuosa, 14,6 ml, 14,6 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (29) en metanol (30 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el metanol por evaporación giratoria y la solución se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 2 por adición de HCl 1,0 M. La suspensión acuosa se extrajo con 4:1 acetato de etilo/THF. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para

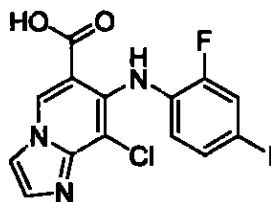
proporcionar el producto deseado en forma de sustancia sólida de color anaranjado claro (30). MS (APCI+) m/z 400, 402, 404 (M^+ : patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 9,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,60 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar tal como se indica en la Figura 7.



Ácido 8-cloro-7-(2,4-diclorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

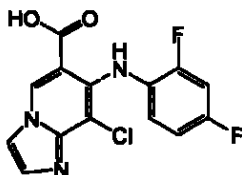
MS APCI (+) m/z 356, 358 (M^+ , patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H).



Ácido 8-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

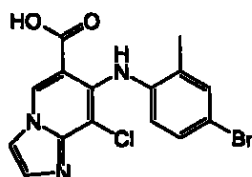
MS APCI (+) m/z 432, 434 (M^+ , patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (s, 1H),

7,61 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,62 (t, 1H).



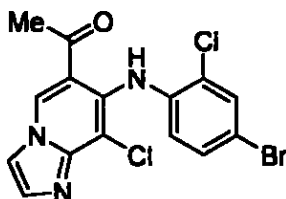
Ácido 8-cloro-7-(2,4-difluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS APCI (+) m/z 324, 326 (M^+ , patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,96 (m, 2H). ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -118,9 (s), -124,8 (s).



Ácido 7-(4-bromo-2-metilfenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS APCI (+) m/z 380, 382 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 2,28 (s, 3H).

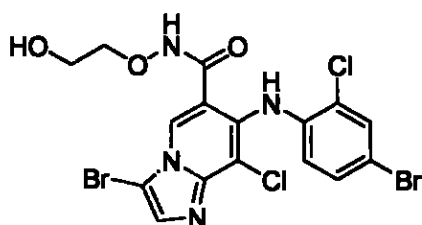
Ejemplo 10

1-[7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-etanona

Este compuesto se prepara a partir del compuesto 29, el producto del Ejemplo 9, Etapa H. Se añadió reactivo de Tebbe (1,2-dicloro-1,2-dimetileno[bis(ciclopentadienil)titanio]dimetilaluminio, solución 1 M en tolueno, 0,12 ml, 0,12 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (29) (25 mg, 0,061 mmol) en THF (1 ml) enfriada hasta 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Se añadió HCl (10% solución acuosa, 1 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía flash en columna (diclorometano a 100:1 diclorometano/metanol) para proporcionar el producto deseado (6,8 mg, 28%). MS APCI (-) m/z 396, 398, 400 (M-, patrón Cl, Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 9,05 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,22

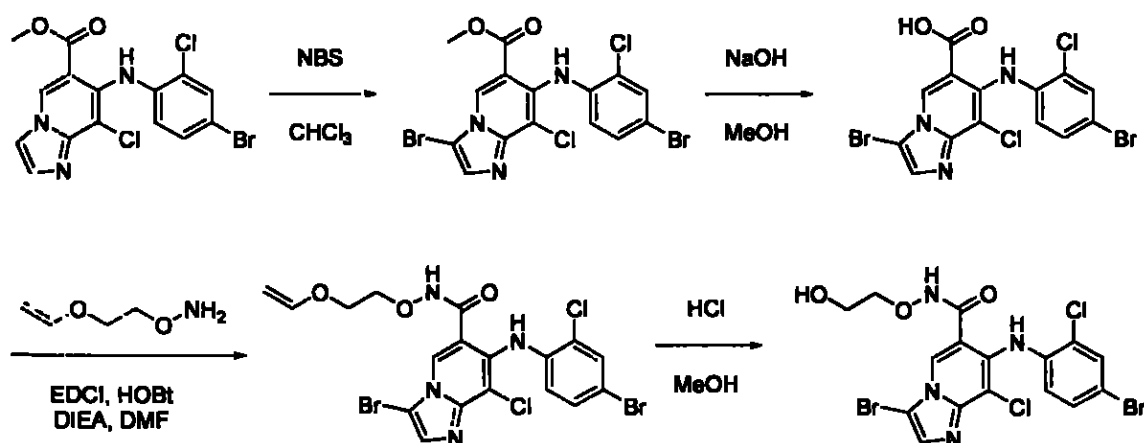
(dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 2,67 (s, 3H).

Ejemplo 11



(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 3-bromo-7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El esquema de reacción para la síntesis de este compuesto se indica a continuación.



Etapas A: Preparación de éster metílico del ácido 3-bromo-7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

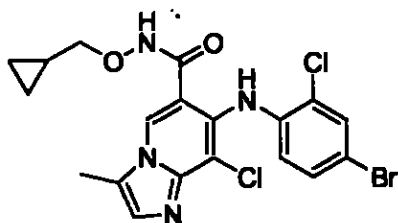
Se añadió *N*-bromosuccinimida (14 mg, 0,080 mmol) a una

133

solución de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (30 mg, 0,072 mmol) en cloroformo (1,0 ml). Tras agitar durante 5 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHSO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en una sustancia sólida de color amarillo (33 mg, 92%). MS APCI (+) *m/z* 494, 496, 498 (M⁺, patrón Cl, Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,98 (s, 3H).

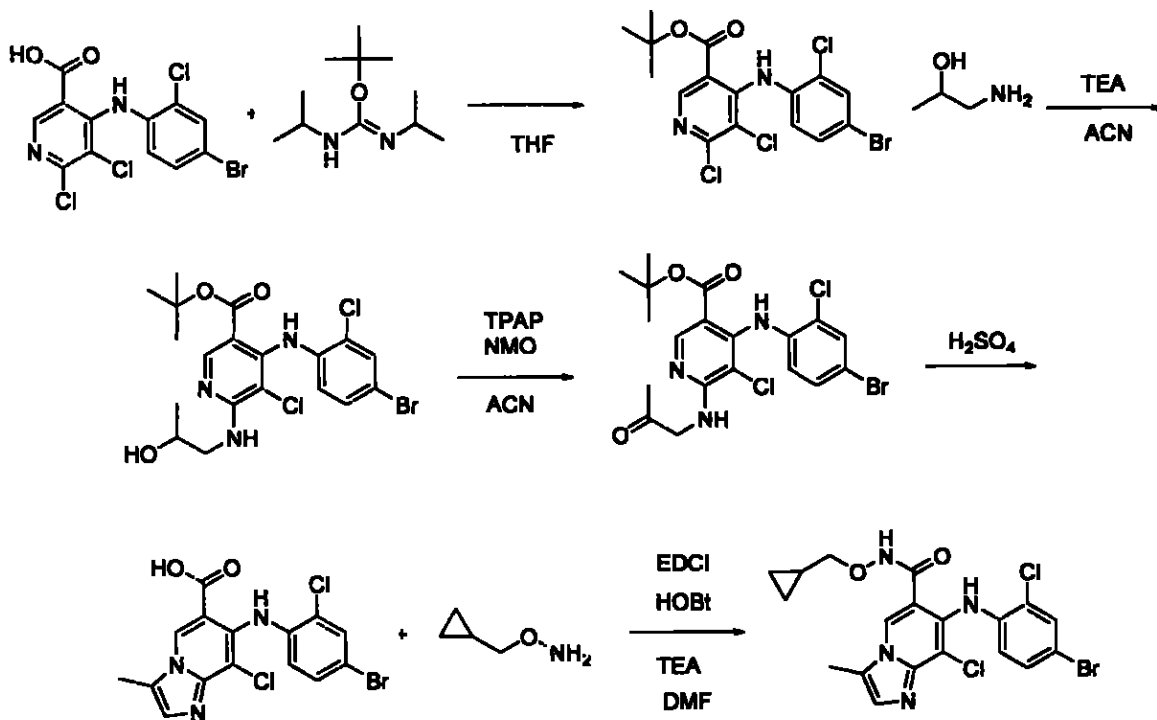
Etapa B: Preparación de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 3-bromo-7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

La síntesis del compuesto que figura en el título se llevó a cabo de acuerdo con la Etapa H del Ejemplo 1 y las etapas A y B del Ejemplo 3 utilizando éster metílico del ácido 3-bromo-7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico como material de partida para proporcionar 20 mg del producto deseado en forma de una sustancia sólida de color amarillo claro. MS APCI (+) *m/z* 539, 541, 543 (M⁺, patrón Cl, Br) detectado.

Ejemplo 12

Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El esquema de reacción para la síntesis de este compuesto se indica a continuación.



Etapa A: Preparación de éster ter-butílico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico.

Se añadió 2-ter-butil-1,3-diisopropil-isourea (10,6 g, 53 mmol) a una solución de ácido 4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-5,6-dicloro-nicotínico (4,21 g, 10,6 mmol) en THF (200 ml). La reacción se calentó hasta reflujo. Al cabo de 30 minutos, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 saturado (2x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La sustancia sólida amarilla se trituró con diclorometano y se eliminaron las sustancias sólidas blancas por filtración. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto deseado en forma de una sustancia sólida amarilla (5,53 g, 97%). MS APCI (-) m/z 451, 453 (M-, patrón Cl, Br) detectado.

Etapas B: Preparación de éster ter-butilico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-6-(2-hidroxipropilamino)-nicotínico.

Se adicionaron 1-amino-propan-2-ol (2,44 g, 30,3 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3,03 mmol) a una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloro-nicotínico (1,37 g, 3,03 mmol) en acetonitrilo (30 ml). La reacción se calentó hasta reflujo. Al cabo de 23 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en una sustancia sólida blanca. La purificación por cromatografía flash en columna (20:1

136
diclorometano/metanol) dio como resultado el producto deseado en forma de una sustancia sólida blanca (1,11 g, 75%). MS APCI (+) m/z 492, 494 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado.

Etapa C: Preparación de éster ter-butilico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-6-(2-oxopropilamino)-nicotínico.

A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-6-(2-hidroxipropilamino)-nicotínico (0,28 g, 0,57 mmol) en acetonitrilo (1,1 ml) se añadió tamices moleculares 4Å y *N*-metilmorfolina (0,10 g, 0,85 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0° C y se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,030 g, 0,085 mmol). Tras agitar durante 1 hora, la reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna (20:1 hexanos/acetato de etilo) dio como resultado el producto deseado en forma de una sustancia sólida blanca (86 mg, 31%). MS APCI (+) m/z 490, 492 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado.

Etapa D: Preparación de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-carboxílico.

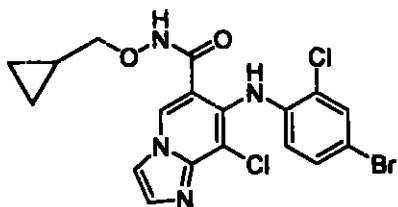
Se disolvió éster ter-butilico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-6-(2-oxopropilamino)-nicotínico (0,075

137

g, 0,15 mmol) en H_2SO_4 concentrado (0,50 ml). Al cabo de 10 minutos, se agregaron hielo y agua y la mezcla se agitó durante diez minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se neutralizó con NaOH 1 M, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de sustancia sólida blanquecina. MS APCI (+) m/z 416, 418 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado.

Etapa E: Preparación de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-(4b-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

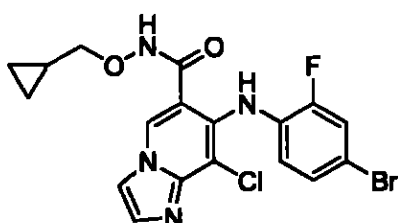
La síntesis del compuesto que figura en el título se llevó a cabo de acuerdo con Ejemplo 2 utilizando ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico como material de partida para proporcionar 8 mg (18%) del producto deseado en forma de una sustancia sólida amarilla. MS APCI (+) m/z 485, 487 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,58 (d, 2H), 2,57 (s, 3H), 0,64 (m, 1H), 0,57 (m, 2H), 0,23 (m, 2H).

138
139**Ejemplo 13**

Síntesis de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (31)

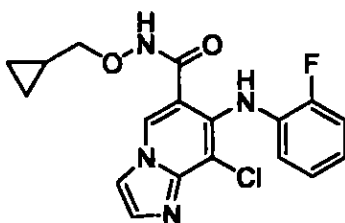
La Figura 8 muestra el esquema de reacción para la síntesis del compuesto 31, que se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2, utilizando ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (30) como material de partida para proporcionar 4,1 g (rendimiento del 53%) del compuesto 31. MS (APCI-) m/z 467, 469, 471 (M-: patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,57 (d, 2H), 1,10 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,24 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar tal como se indica en la Figura 7, 8 y 9 utilizando la anilina apropiada en Etapa C del Ejemplo 9.



Ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

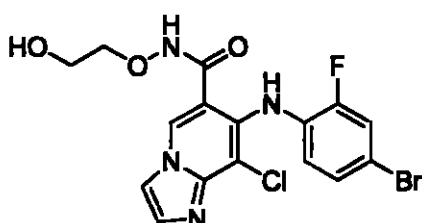
MS ESI (+) m/z 453, 455, 457 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,26 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -127,4.



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 8-cloro-7-(2-fluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

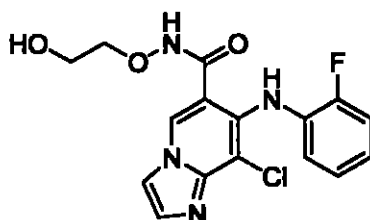
MS ESI (+) m/z 375, 377 (M^+ , patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 3,47 (d, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,22 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -132,1.

140



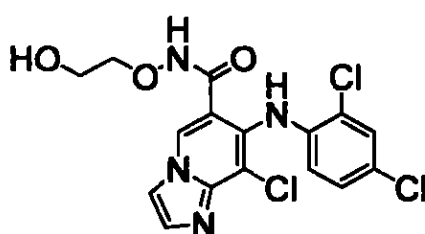
(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS ESI (+) m/z 443, 445, 447 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,66 (t, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -128,9.



(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 8-cloro-7-(2-fluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

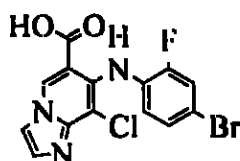
MS ESI (+) m/z 365, 367 (M^+ , patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,62 (t, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -131,9.



(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 8-cloro-7-(2,4-diclorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

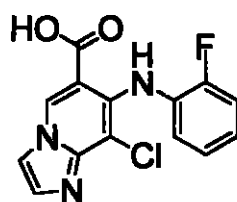
MS APCI (-) m/z 413, 415, 417 (M-, patrón Cl) detectado.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,72 (m, 2H).



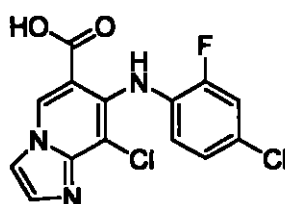
Ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS ESI (+) m/z 384, 386, 388 (M+, patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,75 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -127,9.



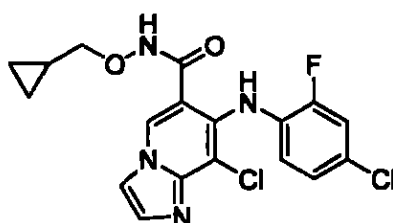
Ácido 8-cloro-7-(2-fluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS ESI (+) m/z 306, 308 (M^+ , patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -130,5.



Ácido 8-cloro-7-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

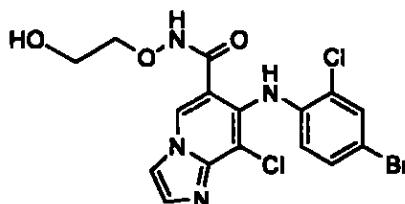
MS ESI (+) m/z 340, 342 (M^+ , patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,83 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,8.



Ciclopropilmtoxiamida del ácido 8-cloro-7-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS ESI (+) m/z 409, 411 (M⁺, patrón Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9,97 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,47 (br s, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,24 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -128,7.

Ejemplo 14

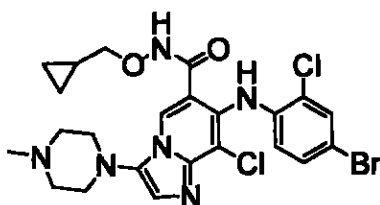


Síntesis de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (33a)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 33a se indica en la Figura 9, que se preparó de acuerdo con las

etapas A y B del Ejemplo 3, utilizando ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (30) para proporcionar 44 mg (rendimiento del 40% para dos etapas) del producto deseado. MS (APCI+) m/z 459, 461, 463 (M^+ : patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45, (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,72 (br s, 2H).

Ejemplo 15



Síntesis de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (36)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 36 se indica en la Figura 10.

Etapas A: Éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (34):

La preparación se realizó por modificación del procedimiento de Katritzky et al. (J. Org. Chem., 2003, 68,

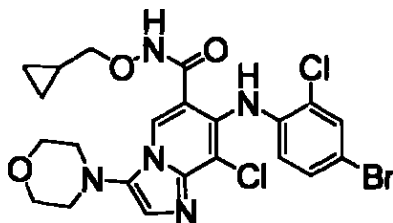
145

4935-4937: *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3209-3213). Se añadió el aducto de bis(benzotriazazol) (formado con 1-metilpiperazina) (106 mg, 0,230 mmol) a una suspensión de éster metílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotínico (28) (30 mg, 0,076 mmol) en dicloroetileno (1 ml) seguido de la adición de ZnBr_2 (52 mg, 0,230 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 10 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (60:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) dio como resultado el producto deseado (34) en forma de una sustancia sólida amarilla (31 mg, 79%).

Etapa B: Ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (36):

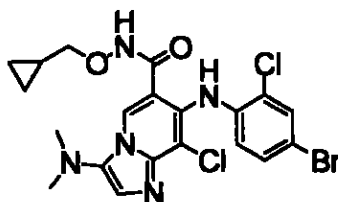
Se añadió hidróxido de sodio (59 μl , solución 1 M) a una suspensión de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (34) en MeOH (1 ml). Tras agitar 18 horas, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo (35) se diluyó con tolueno y se concentró

(repetidamente) y se volvieron a utilizar 31 mg del residuo amarillo recuperado (35) sin purificación. El residuo (35) se suspendió en CH_2Cl_2 (1 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (150 μl de una solución 2 M en CH_2Cl_2). Se agregó una gota de DMF y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 10 minutos, la concentración de la mezcla fue seguida por la concentración a partir de tolueno dos veces y luego secado al vacío. La sustancia sólida resultante se suspendió en CH_2Cl_2 (1 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió ciclopropilmetilhidroxilamina (16 mg, 0,180 mmol). Después de calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitarla durante 16 horas, se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (15:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) dio como resultado el producto deseado (36) en forma de una sustancia sólida de color amarillo pálido (12 mg, 37%). MS ESI (+) m/z 567, 569, 571 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,59 (d, 2H), 3,17 (t, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,24 (m, 2H).

Ejemplo 16

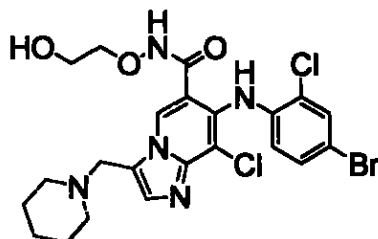
Síntesis de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]-piridin-6-carboxílico (37)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 37 se indica en la Figura 10. El compuesto 37 se preparó de acuerdo con las etapas A y B del Ejemplo 15, utilizando éster metílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotínico (28) y el aducto de bis(benzotriazazol) (formado con morfolina) para proporcionar 2 mg (rendimiento del 8% para dos etapas) del producto deseado (37). MS ESI (+) m/z 554, 556, 558 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,91 (t, 4H), 3,59 (d, 2H), 3,11 (t, 4H), 1,08 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,24 (m, 2H).

Ejemplo 17

Síntesis de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-dimetilaminoimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (38)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 38 se indica en la Figura 10. El compuesto 38 se preparó de acuerdo con las etapas A y B del Ejemplo 15, utilizando éster metílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloronicotínico (28) y el aducto de bis(benzotriazazol) (formado con dimetilamina), para proporcionar 16 mg (rendimiento del 37% para dos etapas) del producto deseado (38). MS ESI (+) m/z 512, 514, 516 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,59 (d, 2H), 2,86 (s, 6H), 1,07 (m, 1H), 0,53 (m, 2H), 0,23 (m, 2H).

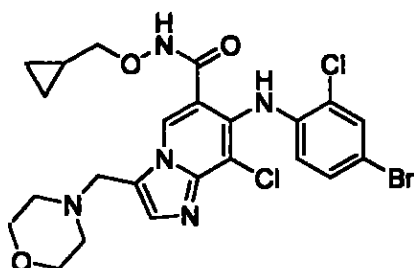
Ejemplo 18

Síntesis de (2-hidroxietoxi) amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-piperidin-1-ilmetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (39)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 39 se indica en la Figura 11. El compuesto 39 se preparó por modificación del procedimiento de T. Kercher et al. (manuscrito en preparación). Se disolvieron piperidina (4 μ l, 0,043 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (5 μ l, 0,065 mmol) en 6:1 MeCN/agua (0,5 ml) y se agitó 30 minutos. Se añadió (2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (33a) (10 mg, 0,022 mmol) seguido de triflato de escandio (1 mg, 0,002 mmol). Tras agitar 16 horas, se agregaron triflato de escandio adicional (1 mg), piperidina (3,8 μ l) y formaldehído acuoso (3,8 μ l). Al cabo de aproximadamente 60 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, 10% K_2CO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (40:1 $CH_2Cl_2/MeOH$ a 20:1 $CH_2Cl_2/MeOH$ a 9:1 $CH_2Cl_2/MeOH$) dio como

resultado el producto deseado (39) en forma de una sustancia sólida blanca (6 mg, 50%). MS APCI (+) m/z 556, 558, 560 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 2,51 (s amplio, 4H), 1,60 (s amplio, 4H), 1,50 (s amplio, 2H).

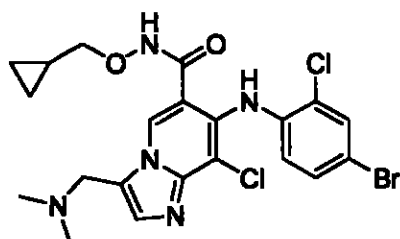
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar tal como se indica en la Figura 11.



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-morfolin-4-ilmetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

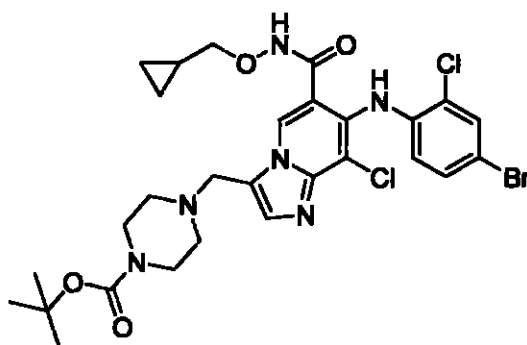
El esquema de reacción para la síntesis de la ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-morfolin-4-ilmetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico es similar al indicado en la Figura 11 utilizando (2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (33a) y morfolina para proporcionar el producto deseado. MS APCI (+) m/z 568, 570, 572 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado; ^1H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,78 (d, 2H), 1,68 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).



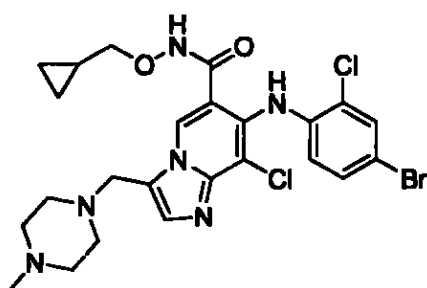
Ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-dimetilaminometilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El esquema de reacción para la síntesis de la ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-dimetilaminometilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico fue similar al indicado en la Figura 11, utilizando (2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (33a) y dimetilamina para proporcionar el producto deseado. MS APCI (+) m/z 528, 530, 532 (M⁺, patrón Cl, Br) detectado; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,18 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,27 (m, 2H).



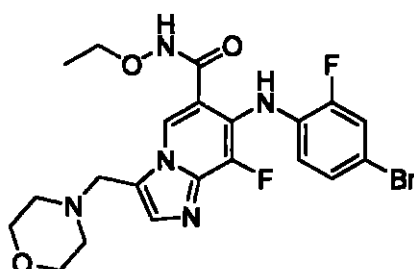
**Éster ter-butílico del ácido 4-[7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-
8-cloro-6-ciclopropilmetoxycarbamoilimidazo[1,2-a]piridin-3-
ilmetil]-piperazin-1-carboxílico**

El esquema de reacción para la síntesis del éster ter-butílico del ácido 4-[7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-6-ciclopropilmetoxycarbamoilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico fue similar al indicado en la Figura 11, utilizando (2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (33a) y éster ter-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico para proporcionar el producto deseado. MS APCI (+) m/z 669, 671, 673 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,76 (d, 4H), 3,27 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,12 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,28 (m, 2H).



**Ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-
8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
carboxílico**

El esquema de reacción para la síntesis de la ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico fue similar al indicado en la Figura 11 utilizando (2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (33a) y 1-metilpiperazina para proporcionar el producto deseado. MS APCI (+) m/z 581, 583, 585 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,60 (d, 2H), 2,47 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,26 (m, 2H).



Etoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-3-morfolin-4-ilmetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El esquema de reacción para la síntesis de la etoxi-amida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-3-morfolin-4-ilmetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico es similar al indicado en la Figura 11 utilizando etoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico y morfolina para proporcionar el producto deseado. MS ESI (+) m/z 510, 512 (M^+ , patrón Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,99 (q, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,49 (br s, 4H), 1,29 (t, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) -129,97 (s, 1F), -142,85 (s, 1F).

O=C(NC1=CC=C(C=C1)Br)Nc2nc3ccncc3cc2C(=O)OCC4CC4

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 44a se indica en la Figura 12.

Se añadió 2-ter-butil-1,3-diisopropilisourea (8,04 g, 40,1 mmol) a una suspensión de sal de clorhidrato de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-6-cloronicotínico (24) (2,91 g, 7,31 mmol) en THF (165 ml). Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente y 30 minutos a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con 10% K_2CO_3 y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (CH_2Cl_2) para dar el producto deseado (40) (3,28 g, 78%).

Etapas:

Etapas A: Preparación de ácido 6-ter-butil-2-naftoico

Etapas B: Preparación de éster ter-butílico del ácido 6-

azido-4-(4-bromo-2-clorofenil-amino)nicotínico (41):

Se añadió azida de sodio (1,51 g, 23,2 mmol) a una mezcla de éster ter-butilico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-6-cloronicotínico (40) (3,23 g, 7,73 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80° C y se agitó durante 16 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (CH₂Cl₂) (repetidamente) dio como resultado el producto deseado (41) (1,41 g, 43%).

Etapa C: Preparación de éster ter-butilico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-nicotínico (42):

Se preparó el compuesto 42 tal como se describió en la Etapa G del Ejemplo 9 utilizando éster ter-butilico del ácido 6-azido-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)nicotínico (41).

Etapa D: Preparación de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (43):

Se añadió cloroacetaldehído (12 µl, 0,188 mmol) a una mezcla de éster ter-butilico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-nicotínico (42) (50 mg, 0,125 mmol) en EtOH (630 µl). Tras agitar la mezcla de reacción a 80° C durante 5 horas, se añadieron 12 µl adicionales de cloroacetaldehído y se

154

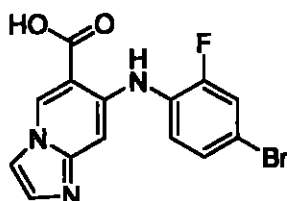
continuó calentando durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc para dar una semisolución turbia. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica contiene un precipitado que se recogió por filtración para dar el producto deseado (43) (15 mg, 33%). MS APCI (-) m/z 364, 366, (M-, patrón Cl, Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65-7,54 (m, 2H), 6,91 (s, 1H).

Etapa E: Preparación de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (44a):

Se añadió cloruro de oxalilo (solución 2,0 M en CH₂Cl₂, 102 µl) a una suspensión agitada de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (43) (15 mg, 0,041 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0° C. Se agregó una gota de DMF. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 25 minutos y luego concentró. El residuo se concentró dos veces a partir de tolueno y se secó al vacío. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (1 ml), se enfrió hasta 0° C y se añadió ciclopropilmetilhidroxilamina (36 mg, 0,409 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó

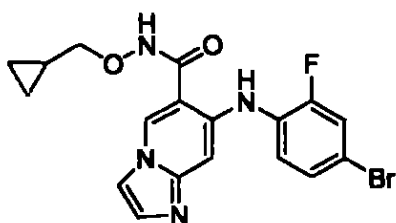
(Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (40:1 CH₂Cl₂/MeOH a 20:1 CH₂Cl₂/MeOH) dio como resultado el producto deseado (44a) como una sustancia sólida de color tostado (6 mg, 31%). MS APCI (-) m/z 433, 435 (M-, patrón Cl, Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 3,83 (d, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar tal como se indica en la Figura 12 utilizando la anilina apropiada en Etapa C del Ejemplo 9.



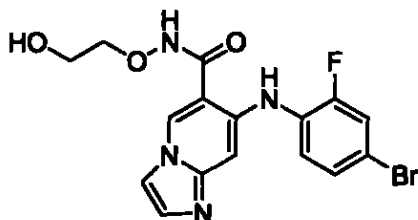
Ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS ESI (+) m/z 350, 352 (M+, patrón Br) detectado. (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47 (m, 1H), 6,84 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -128,9.



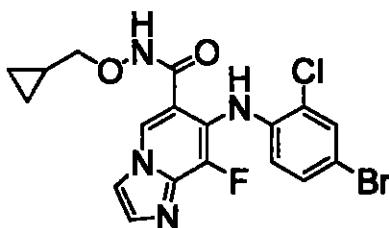
Ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS ESI (+) m/z 419, 421 (M^+ , patrón Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,91 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,74 (d, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,29 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,3.



(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS ESI (+) m/z 409, 411 (M^+ , patrón Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,02 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,79 (br s, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,64 (t, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,4.

Ejemplo 20

Síntesis de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (47a)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 47a se indica en la Figura 13.

Etapa A: Preparación de éster ter-butílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-fluoronicotínico (45):

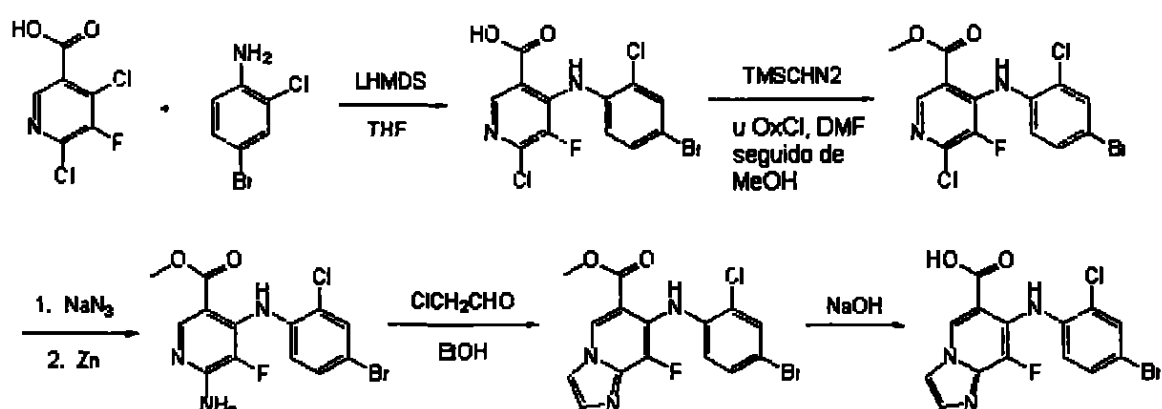
Se añadió 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octan-bis(tetrafluoroborato) (889 mg, 2,508 mmol) a una mezcla de éster ter-butílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)nicotínico (42) (1,00 g, 2,51 mmol) en 1:1 MeOH/agua (25 ml). Al cabo de aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera. Los lavados acuosos se reextrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (20:1 hexanos/EtOAc a 15:1

hexanos/EtOAc) dio como resultado el producto deseado (45) en forma de una sustancia sólida amarilla (75 mg, 7%).

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (46):

Se añadió cloroacetaldehído (23 µl, 0,360 mmol) a una mezcla de éster ter-butílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-fluoronicotínico (45) (75 mg, 0,180 mmol) en EtOH (1 ml). Tras agitar la mezcla de reacción a 70° C durante 10 horas, se añadieron 10 µl adicionales de cloroacetaldehído y se continuó calentando durante 33 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el producto deseado (46) se recogió por filtración. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto adicional (46) (51 mg, 74% de recuperación combinada). MS APCI (-) m/z 382, 384, 386 (M-, patrón Cl, Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,82 (t, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) -148,3 (s).

Se sintetizó alternativamente ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (46) por medio de la ruta indicada más abajo.

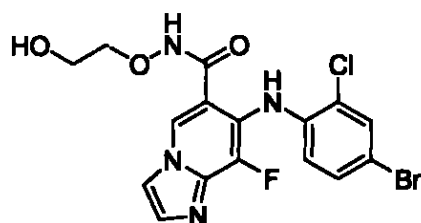


En la primera etapa de este procedimiento alternativo, se usó ácido 4,6-dicloro-5-fluoronicotínico (*J. Heterocyclic Chemistry* **1993**, *30*, 855-859) para sintetizar ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-bromo-6-cloronicotínico de acuerdo con el procedimiento alternativo descrito en el Ejemplo 9, Etapa B.

Etapa C: Preparación de ciclopropilmtoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (47a):

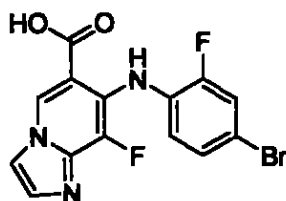
Se preparó el compuesto 47 tal como se describió en la Etapa E del Ejemplo 19 utilizando ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (46) para dar 15 mg (24%) del producto deseado (47a) en forma de una sustancia sólida blanca. MS APCI (+) m/z 453, 455, 457 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,73 (q, 1H) 3,70 (d, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,26 (m, 2H): ^{19}F (400 MHz, CD_3OD) -139,4 (s).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar tal como se indica en la Figura 13.



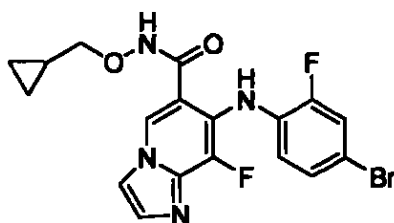
**(2-Hidroxi-etoxi)amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-
8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico**

MS APCI (+) m/z 443, 445, 447 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,72 (q, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,76 (t, 2H); ^{19}F (400 MHz, CD_3OD) -139,7 (s).



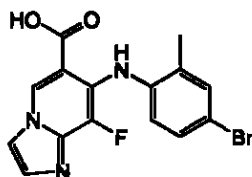
**Ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-
a]piridin-6-carboxílico**

MS ESI (+) m/z 368, 370 (M^+ , patrón Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,92 (m, 1H). ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -127,9 (s, 1F), -141,1 (s, 1F).



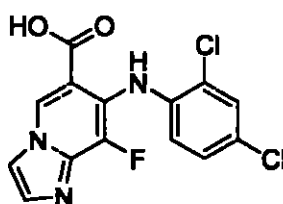
Ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS ESI (+) m/z 437, 439 (M^+ , patrón Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,55 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,63 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,28 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -128,9 (s, 1F), -138,1 (s, 1F).



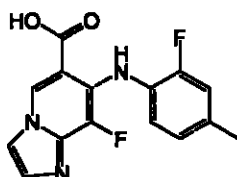
Ácido 7-(4-bromo-2-metilfenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS APCI (+) m/z 364, 366 (M^+ , patrón Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,22 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,78 (t, 1H), 2,29 (s, 3H). ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -142,5 (s).



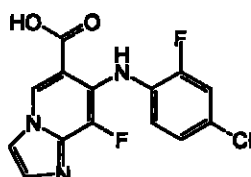
Ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

MS APCI (+) m/z 440, 442 (M^+ , patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H). ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) -129,9 (s).



Ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

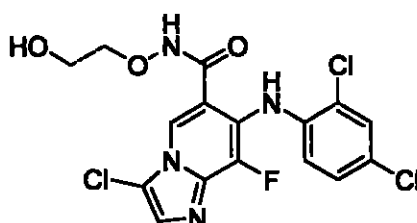
MS APCI (+) m/z 304 ($M+1$) detectado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 2,31 (s, 3H). ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) -128,1 (s, 1F), -148,8 (s, 1F).



Ácido 7-(4-cloro-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

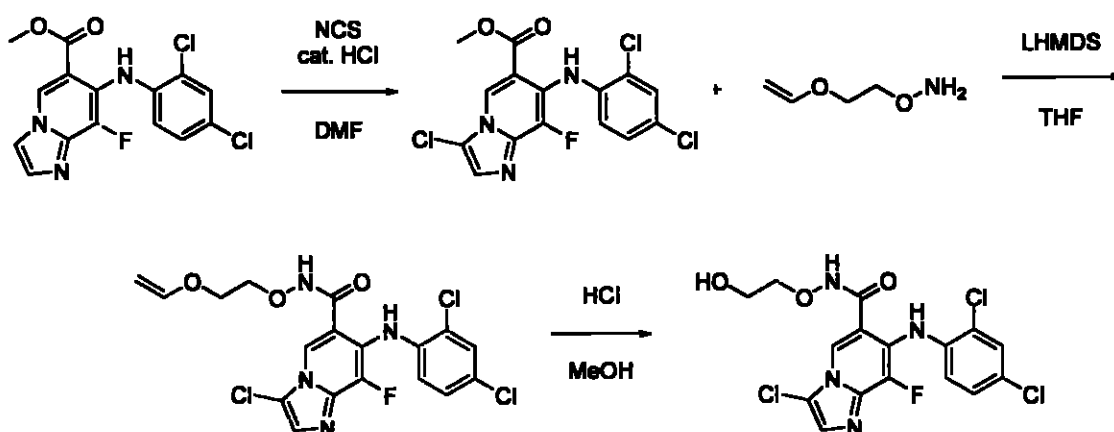
MS APCI (+) m/z 324, 326 (M+, patrón Cl) detectado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (m, 1H). ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) -128,8 (s, 1F), -154,8 (s, 1F).

Ejemplo 21



(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 3-cloro-7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El esquema de reacción para la síntesis de este compuesto se indica a continuación.



Etapa A: Preparación de éster metílico del ácido 3-cloro-7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se disolvió el éster metílico del ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (57,0 mg, 0,16 mmol), que se había sintetizado de una manera similar al procedimiento alternativo descrito en el Ejemplo 20, Etapa B, en DMF (3 ml). Se agregó *N*-clorosuccinimida (17,0 mg, 0,13 mmol) y HCl (1,0 M solución acuosa, 16 µl, 0,016 mmol). Tras agitar durante 16 horas, la suspensión se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHSO₃, agua (2x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en una sustancia sólida de color amarillo. La purificación por cromatografía flash en columna (4:1 hexanos/acetato de etilo) dio como resultado el producto deseado en forma de una sustancia sólida de color amarillo pálido (40 mg, 64%). MS APCI (+) *m/z* 388, 390 (M⁺, patrón Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 2 H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,77 (t, 1H), 4,02 (s, 3H): ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) -135,84 (s).

Etapa B: Preparación de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 3-cloro-7-(2,4-dicloro-fenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

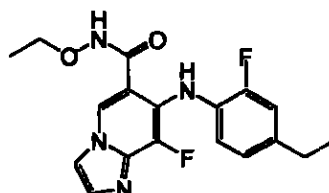
Se añadió LiHMDS (1,0 M en hexanos, 0,34 ml, 0,34 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-cloro-7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (38 mg, 0,098 mmol) y O-(2-vinilox-etil)-hidroxilamina (25 mg, 0,24 mmol) en THF (1,0 ml) enfriada hasta 0° C. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua (3x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un líquido amarillo. La purificación por cromatografía flash en columna (20:1 a 10:1 diclorometano/MeOH) dio como resultado el producto deseado en forma de una sustancia sólida amarilla (42 mg, 93%). MS APCI (+) m/z 459, 461 (M+, patrón Cl) detectado.

Etapa C: Preparación de (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-cloro-7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se convirtió (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 3-cloro-7-(2,4-dicloro-fenilamino)-8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico en el producto deseado de acuerdo con Ejemplo 3, Etapa B, para proporcionar 31 mg (78%) del producto deseado en forma de una sustancia sólida de color amarillo claro. MS APCI (+) m/z 433, 435 (M+, patrón Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,80 (m, 2H). ¹⁹F RMN (376

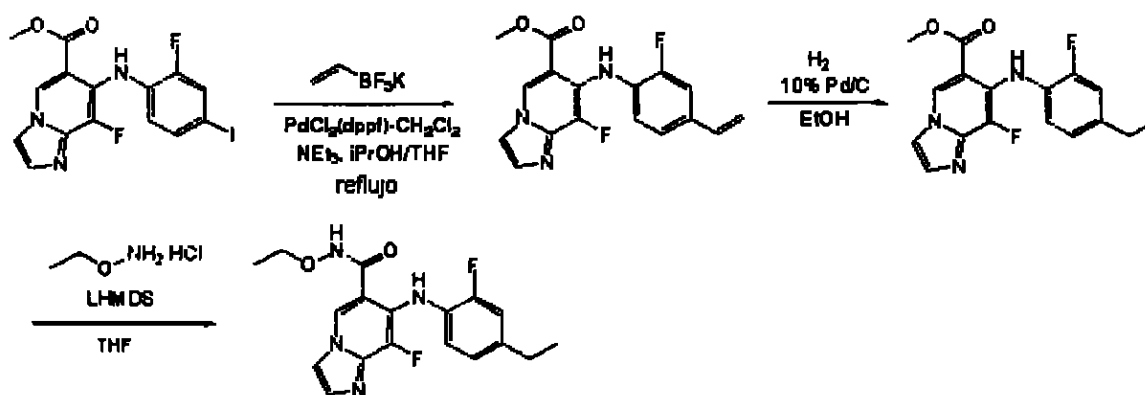
MHz, CD₃OD) -140,83 (s).

Ejemplo 22



Etoxiamida de ácido 7-(4-etil-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El esquema de reacción para la síntesis de este compuesto se indica a continuación.



Etapas A. Preparación de éster metílico del ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-vinilfenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se suspendió éster metílico del ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (250 mg, 0,58 mmol), que se había sintetizado de una manera

similar a la síntesis alternativa representada en el Ejemplo 20, Etapa B, en alcohol isopropílico (6 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). Se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (90 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (0,165 ml, 1,2 mmol), momento en el cual la mezcla de reacción se convirtió en una solución. La mezcla de reacción se roció con N₂. Luego se adicionó PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2 mol %, 9 mg) y la reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó bajo N₂ durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación del producto bruto por cromatografía flash en columna (30:1 diclorometano/metanol) dio como resultado el producto deseado (143 mg, 81%) en forma de sustancia sólida de color amarillo oscuro. MS ESI (+) m/z 330 (M+1) detectado.

Etapa B. Preparación de éster metílico del ácido 7-(4-etil-2-fluoro-fenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

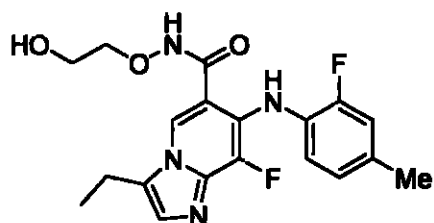
Se suspendió éster metílico del ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-vinil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (165 mg, 0,50 mmol) en etanol (5 ml), se adicionó Pd/C 10% (267 mg, 0,25 mmol) y se colocó bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente

121

durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó con etanol y tetrahidrofurano y el filtrado se concentró en un aceite de color amarillo. La purificación del producto bruto por cromatografía flash en columna (gradiente de diclorometano a 20:1 diclorometano/metanol) dio como resultado el producto deseado (110 mg, 66%) en forma de sustancia sólida de color amarillo oscuro. MS ESI (+) m/z 332 (M+1) detectado.

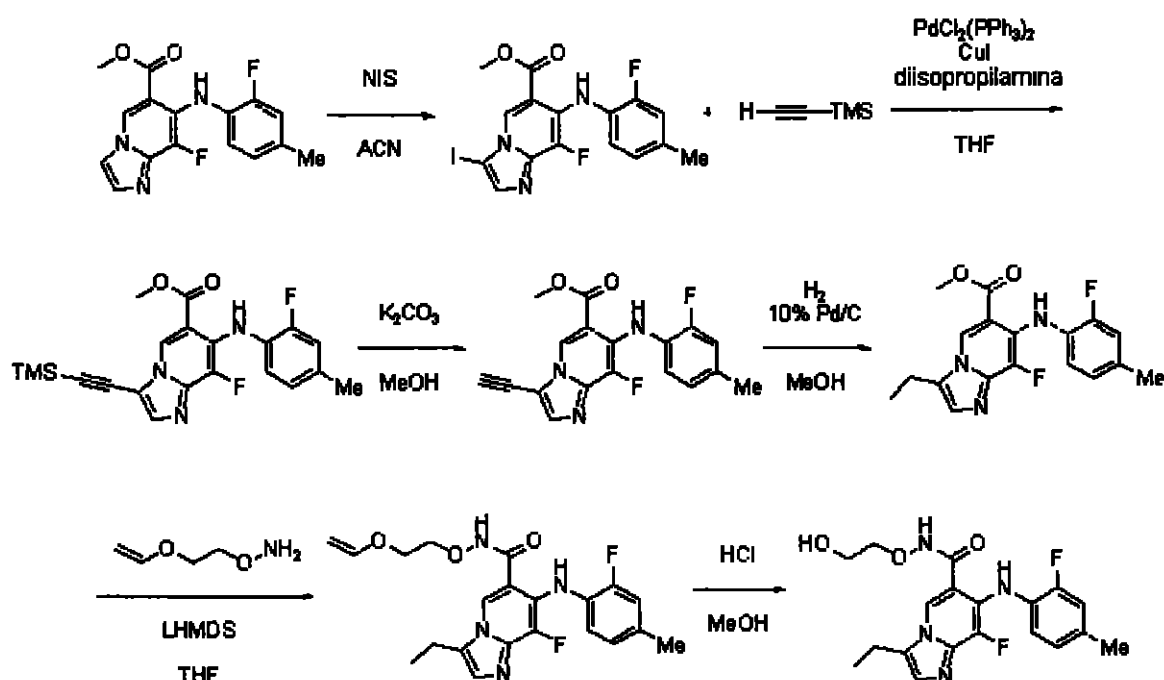
Etapa C: Preparación de etoxi-amida del ácido 7-(4-etil-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se convirtió éster metílico del ácido 7-(4-etil-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (40 mg, 0,12 mmol) en el producto deseado de acuerdo con el procedimiento de la Etapa B del Ejemplo 21, utilizando sal de O-etil-hidroxilamina-HCl, para proporcionar el producto deseado en forma de una sustancia sólida de color amarillo (31 mg, 71%). MS ESI (+) m/z 361 (M+1) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 3,88 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 1,23 (m, 9H). ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) -132,7 (s, 1F), -145,2 (s, 1F).

Ejemplo 23

(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 3-etil-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El esquema de reacción para la síntesis de este compuesto se indica a continuación.



Etapas A: Preparación de éster metílico del ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se añadió *N*-yodosuccinimida (134 mg, 0,60 mmol) en una

173

única porción a una solución de éster metílico del ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (172 mg, 0,54 mmol) en acetonitrilo (10 ml) resultando en un precipitado espeso después de agitar durante 10 minutos. La suspensión se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHSO_3 , NaHCO_3 saturado, agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración dio como resultado el producto deseado en forma de una sustancia sólida amarilla (241 mg, 100%). MS APCI (+) m/z 444 (M+1) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) -131,11 (s, 1F), -146,71 (s, 1F).

Etapas B: Preparación de éster metílico del ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-3-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se añadieron THF (1,0 ml), diisopropilamina (95 μl , 0,68 mmol) y trimetilsililacetileno (38 μl , 0,27 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), CuI (4,0 mg, 0,023 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (16 mg, 0,023 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado (3x), salmuera (2x), se secó sobre

Na₂SO₄ y se concentró en una sustancia sólida de color marrón oscuro. La cromatografía flash en columna (40:1 diclorometano/MeOH) proporcionó el producto deseado (30 mg, 32%) en forma de líquido de color amarillo. MS APCI (+) *m/z* 414 (M+1) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 0,33 (s, 9H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) -129,12 (s, 1F), -141,99 (s, 1F).

Etapa C: Preparación de éster metílico del ácido 3-etinil-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se añadió carbonato de potasio (70 mg, 0,51 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-3-trimetilsilaniletinil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico en MeOH (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un residuo de color marrón. La cromatografía flash en columna (diclorometano a 80:1 diclorometano/MeOH) dio como resultado el producto deseado (16 mg, 65%) en forma de líquido de color amarillo. MS APCI (+) *m/z* 342 (M+1) detectado.

Etapa D: Preparación de éster metílico del ácido 3-etil-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-

175

carboxílico.

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-etinil-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (16 mg, 0,047 mmol) y Pd/C 10% (5 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) se agitó vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un tapón de enjuague con diclorometano y se concentró para proporcionar el producto deseado (14 mg, 86%) en forma de una espuma de color amarillo. MS APCI (+) m/z 346 (M+1) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,86 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (t, 3H).

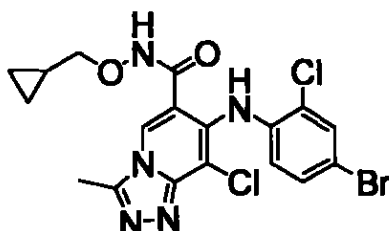
Etapa E: Preparación de (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 3-etil-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se convirtió éster metílico del ácido 3-etil-8-fluoro-7-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (14 mg, 0,041 mmol) en el producto deseado de acuerdo con la Etapa A del Ejemplo 21 y Etapa B del Ejemplo 3, Etapa B, para proporcionar el producto deseado (sal de hidrocloreuro) en forma de una sustancia sólida de color tostado (9 mg, 51% en dos etapas). MS APCI (+) m/z 391 (M+1) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,16 (m,

128

1H), 7,01 (m, 2H), 4,04 (br s, 2H), 3,79 (br s, 2H), 2,97 (q, 2H), 2,35 (2, 3H), 1,45 (t, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) - 127,69 (s, 1F), -155,07 (s, 1F).

Ejemplo 24



Síntesis de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]piridin-6-carboxílico (53a)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 53a se indica en la Figura 14.

Etapas A: Preparación de éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-6-hidrazinonicotínico (49):

Se preparó éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico (48) por medio de métodos estándar a partir de ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico. Se añadió hidrazina monohidratada (0,59 ml, 12,16 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-dicloronicotínico (48) (1,72 g, 4,05 mmol) en N,N-

dimetilacetamida (20 ml). Tras agitar a 90° C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (20:1 CH₂Cl₂/EtOAc) dio como resultado el producto deseado (49) (307 mg, 18%).

Etapa B: Preparación de éster etílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (51a):

Se añadió anhídrido acético (22 µl, 0,238 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-6-hidrazinonicotínico (49) (0,100 g, 0,238 mmol) y trietilamina (66 µl, 0,476 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) a 0° C y luego la solución se calentó hasta temperatura ambiente para proporcionar compuesto 50a (no aislado). Al cabo de 10 minutos, se añadió POCl₃ (87 µl, 0,952 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera. Los lavados acuosos se

reextrajeran con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (9:1 CH_2Cl_2 /EtOAc) dio como resultado compuesto 51a (80 mg, 75%).

Etapa C: Preparación de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (52a):

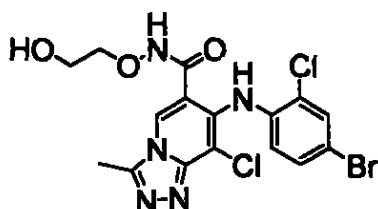
Se añadió hidróxido de sodio (715 μl de una solución 1 M) a una solución de éster etílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (51a) (79 mg, 179 μmol) en 3:1 THF:agua (4,5 ml). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en un embudo separado, se diluyó con salmuera y se acidificó con HCl 1 M hasta aproximadamente pH 2. La capa acuosa se extrajo con 1:1 EtOAc/THF. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron y el residuo (52a) se utilizó sin posterior purificación.

Etapa D: Preparación de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (53a):

Se preparó el compuesto 53a tal como se describió en el Ejemplo 2, utilizando ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (52a)

para dar 2 mg (5%) del producto deseado. MS APCI (-) m/z 482, 484, 486 (M-, patrón Cl, Br) detectado.

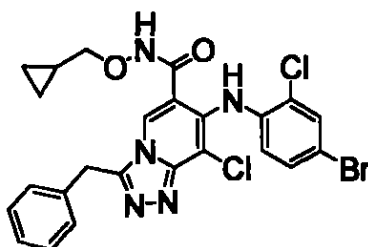
Ejemplo 25



Síntesis de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (54a)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 54a se indica en la Figura 14. El compuesto 54a se preparó tal como se describe en la presente comenzando con ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-9-cloro-3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (52a) para dar 1 mg (2% para las dos etapas) el producto deseado (54a). MS APCI (-) m/z 472, 474, 476 (M-, patrón Cl, Br) detectado.

180

Ejemplo 26

Síntesis de ciclopropilmetoxiamida del ácido 3-bencil-7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (53b)

El esquema de reacción para la síntesis del compuesto 53b se indica en la Figura 14.

EtapA A: Preparación de éster metílico del ácido 3-bencil-7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (51b):

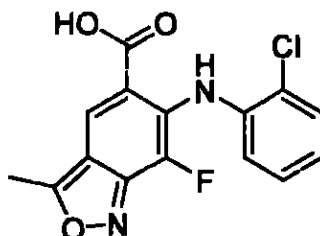
Se añadió cloruro de fenilacetilo (152 µl, 1,148 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-6-hidrazinonicotínico (49) (0,233 g, 0,574 mmol) y trietilamina (160 µl, 1,148 mmol) en CH₂Cl₂ (5,7 ml) a 0° C. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadieron 75 µl adicionales de cloruro de fenilacetilo. Al cabo de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo (50b) se diluyó con dicloroetileno (2 ml) y se agregó POCl₃ (465 µl, 5,082 mmol).

(5)

Tras agitar a reflujo durante 12 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La sustancia sólida resultante se recogió por filtración para dar el producto deseado (51b) (97 mg, 30%).

Etapas B: Preparación de ciclopropilmetoxiamida del ácido 3-bencil-7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (53b):

Se preparó el compuesto 53b tal como se describió en la Etapa C del Ejemplo 24 y Ejemplo 2, utilizando éster metílico del ácido 3-bencil-7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (51b) como material de partida para dar 5 mg (4% para las dos etapas) del producto deseado (53b). MS APCI (-) m/z 558, 560, 562 (M-, patrón Cl, Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,30 (m, 6H), 6,50 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,19 (m, 2H).

Ejemplo 27

Síntesis de ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxílico (56)

La síntesis del compuesto 56 se indica en la Figura 15.

Etapa A: Preparación de éster metílico del ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-benzo[c]-isoxazol-5-carboxílico (55):

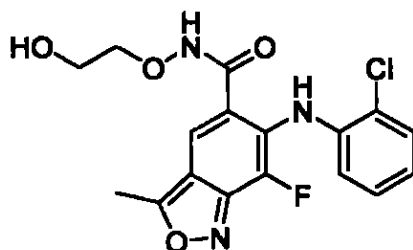
Se añadió azida de sodio (128 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 5-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (6) (601 mg, 1,59 mmol) en 3:1 acetona:agua (16 ml) y se calentó hasta reflujo. Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo resultante se diluyó con agua (8 ml) y se calentó hasta reflujo. Al cabo de 5 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía flash en columna usando el sistema Biotage (20% EtOAc en hexanos) dio como

resultado el producto deseado (55) (410 mg, 77%).

Etapa B: Preparación de ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[c]-isoxazol-5-carboxílico (56):

A una solución de éster metílico del ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[c]-isoxazol-5-carboxílico (55) (100 mg, 0,299 mmol) en 6:1 THF/agua (3,5 ml) se añadió LiOH (0,60 ml de una solución 1 M en agua). Al cabo de 1 hora, la reacción se acidificó hasta pH 1 con HCl 1 N, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el producto deseado (56) (87 mg, 91%). MS APCI (-) m/z 319, 321 (M⁺, patrón Cl) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H): ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) -136,40 (s).

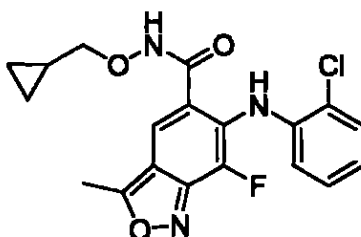
Ejemplo 28



Síntesis de (2-hidroxietoxi)amida del ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxílico (57a)

Se preparó el compuesto 57a tal como se indica en la Figura 15 utilizando ácido 6-(2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metilbenzo[c]isoxazol-5-carboxílico (56) para dar 35 mg (44%) del producto deseado. MS APCI (-) m/z 388, 390 (M^+ , patrón Cl) detectado; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,81 (dd, 1H), 3,72 (d, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,54 (d, 2H), 0,26 (d, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) -135,08 (s).

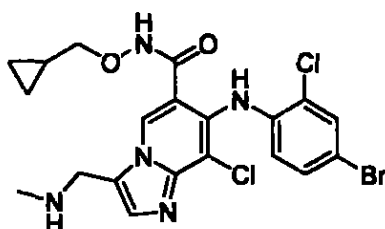
Ejemplo 29



185

(dd, 1H), 3,72(d, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,54 (d, 2H), 0,26 (d, 2H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) -135,08 (s).

Ejemplo 30



Síntesis de ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (63)

La síntesis del compuesto 63 se indica en la Figura 16.

Etapas A: Preparación de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-formilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (58):

Se calentó una suspensión de éster metílico del ácido 6-amino-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-cloro-nicotínico (28) (1,06 g, 2,72 mmol) y 2-cloro-malonaldehído (587 mg, 5,43 mmol) hasta 80 °C durante 45 minutos. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (20:1 cloruro de metileno/metanol) para dar el

186

producto deseado en forma de sustancia sólida de color amarillo oscuro. La sustancia sólida se trituroó con acetato de etilo y se aisló por filtración para proporcionar el producto deseado en forma de una sustancia sólida amarilla (0,436 g, 36%). MS (APCI+) m/z 442, 444, 446 (M^+ ; patrón Cl, Br) detectado.

Etapa B: Preparación de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (59):

Se agitó una suspensión de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-formilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (58) (25 mg, 0,056 mmol), ácido acético (7 μ l, 0,11 mmol) y metilamina (solución 2,0 M en THF, 56 μ l, 0,11 mmol) durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg, 0,17 mmol) y la solución se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía flash en columna (diclorometano seguido de 10:1 diclorometano/metanol) para proporcionar el producto deseado en forma de una sustancia sólida amarilla (12 mg, 46%). MS (APCI+) m/z 455, 457, 459 (M^+ ; patrón Cl, Br) detectado.

Etapa C: Preparación de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-[(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-metil]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (60):

Se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (6 mg, 0,029 mmol) y trietilamina (4 µl, 0,029 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metiaminometilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (59) (12 mg, 0,026 mmol) en diclorometano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hs tras lo cual el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La solución se sometió a evaporación rotativa hasta sequedad para proporcionar el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo (15 mg, cuantitativa). MS (APCI+) m/z 557, 559, 561 (M^+ ; patrón Cl, Br) detectado.

Etapa D: Preparación de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-[(ter-butoxicarbonil-metilamino)-metil]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (61):

Se añadió hidróxido de sodio (1,0 M solución acuosa, 0,16 ml, 0,16 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-[(ter-butoxicarbonilmetilamino)-metil]-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (60) (15 mg, 0,026 mmol) en 4:1 MeOH/agua (5 ml). Una vez que la reacción estaba completa, la solución se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 3 por adición de HCl 1,0 M acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre NaSO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una sustancia sólida cristalina

188

de color blanco (12 mg, 84%). MS (APCI-) m/z 541, 543, 545 (M-; patrón Cl, Br) detectado.

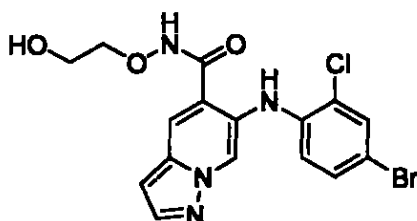
Etapa E: Preparación de éster ter-butilico del ácido [7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-6-ciclopropilmetoxycarbamoilimidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil]-metilcarbámico (62):

Se adicionaron EDCI (6 mg, 0,033 mmol) y HOBT (5 mg, 0,033 mmol) a una solución de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3-[(ter-butoxicarbonilmetilamino)-metil]-8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (61) en dimetilacetamida (0,4 ml). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas tras lo cual se adicionaron O-ciclopropilmetilhidroxilamina (6 mg, 0,066 mmol) y trietilamina (6 μ l, 0,044 mmol) y la solución se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, cloruro de amonio acuoso saturado, carbonato de potasio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre NaSO₄, se filtró, se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de residuo amarillo (11,5 mg, 85%). MS (APCI+) m/z 612, 614, 616 (M+; patrón Cl, Br) detectado.

Etapa F: Preparación de ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-3-metilaminometilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (63): Una

solución de éster ter-butílico del ácido [7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloro-6-ciclopropilmetoxi-carbamoyl-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil]-metil-carbámico (62) en 1:1 diclorometano/ácido trifluoroacético se agitó durante dos horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso saturado y salmuera. Los lavados acuosos se reextrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre NaSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de una sustancia sólida amarilla (8 mg, 83%). MS (APCI+) m/z 512, 514, 516 (M^+ ; patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,67 (d, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 0,50 (d, 2H), 0,24 (d, 2H).

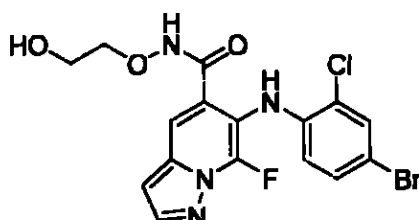
Ejemplo 31



Síntesis de (2-hidroxietoxi)amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-pirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (73a)

El compuesto 73a, donde $W = \text{Br}$, $Y = \text{Cl}$ y $X = \text{H}$, puede prepararse tal como se indica en la Figura 17.

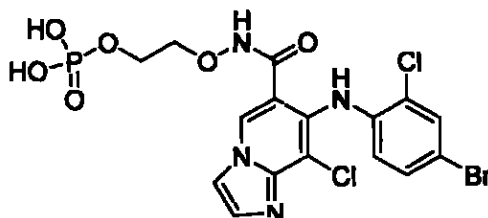
Ejemplo 32



Síntesis de (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (73b)

El compuesto 73b, donde $W = \text{Br}$, $Y = \text{Cl}$ y $X = \text{F}$, puede prepararse tal como se indica en la Figura 17.

Ejemplo 33

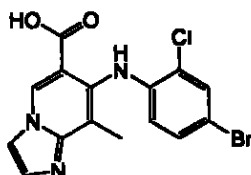


Síntesis de éster mono-(2-([7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonil]-aminooxi)-etílico) del ácido fosfórico (74)

La síntesis del compuesto 74 se indica en la Figura 18. Se

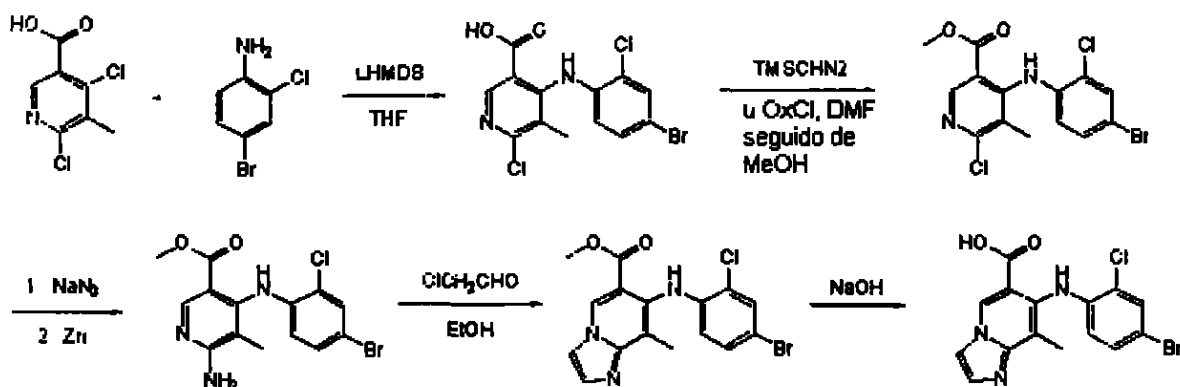
disolvieron/suspendieron (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (33a) (100 mg, 0,234 mmol), tetrazol (23 mg, 0,327 mmol) y diisopropilfosforamidita de di-ter-butilo (0,096 ml, 0,304 mmol) en 30 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera de N₂ seco. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 3 horas, tras lo cual la reacción se enfrió hasta -78° C y se añadió peróxido de ter-butilhidrógeno (0,100 ml de solución al 70% en agua). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió luego entre una solución de éter etílico/acetato de etilo (5:1) y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se salvó y lavó de modo sucesivo con sulfito de sodio acuoso al 10%, 3 veces con agua y finalmente con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de una solución de TFA/DCM (2:1) bajo una atmósfera de N₂ seco. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, tras lo cual se concentró al vacío y el residuo resultante se agitó en metanol durante aproximadamente 1 hora. El residuo blanquecino se recogió por medio de filtración por succión, se lavó con metanol seguido de éter etílico y luego se secó al aire para dar el compuesto deseado (74).

Ejemplo 34



Ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

El compuesto se sintetizó por la ruta indicada más abajo.

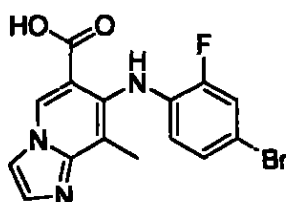


Se convirtió el ácido 4,6-dicloro-5-metilnicotínico (*J. Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 953-957) en ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico de acuerdo con las etapas descritas en la síntesis alternativa de la Etapa D, Ejemplo 9. Se determinó que la adición de azida de sodio al intermediario de éster metílico del ácido 4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-6-cloro-5-metil-nicotínico requería calentamiento hasta 50 °C, lo cual da como resultado una mezcla separable del éster metílico deseado, éster metílico del ácido

193

6-azido-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5-metil-nicotínico y el correspondiente ácido carboxílico. MS ESI (+) m/z 380, 382 (M+, patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,07 (s, 3H).

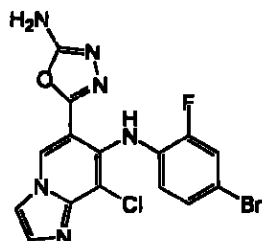
El siguiente compuesto se preparó tal como se describió en el ejemplo anterior, utilizando 4-bromo-2-fluorofenilamina en la primera etapa:



Ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

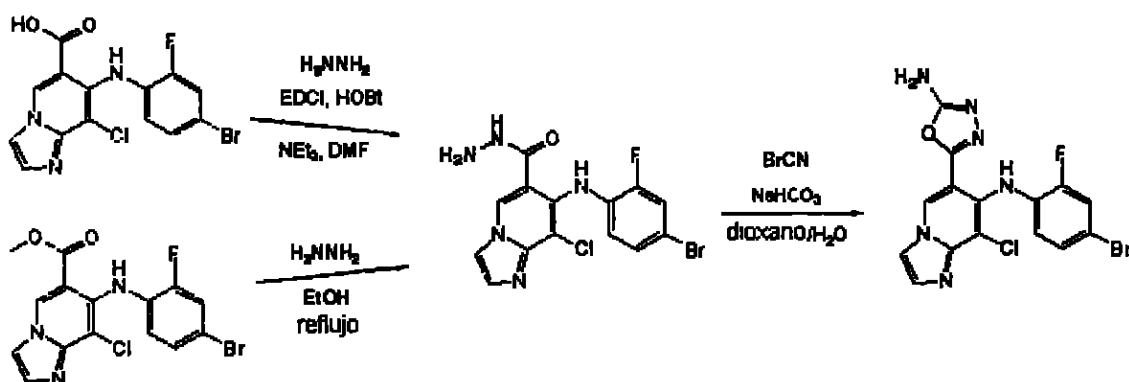
MS ESI (+) m/z 364, 366 (M+, patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,26 (br s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,87 (t, 1H), 2,14 (s, 3H). ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) -125,7 (s).

Ejemplo 35



[6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-(4-bromo-2-fluorofenil)-amina

El compuesto se sintetizó por la ruta indicada más abajo.



Etapas A: Preparación de hidracina del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se convirtió el ácido 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico en la hidracida de acuerdo con las condiciones de acoplamiento descritas en la Etapa A del Ejemplo 3. De modo alternativo, la hidracida puede prepararse directamente a partir del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico por calentamiento a reflujo con hidrazina en

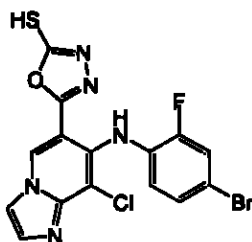
195

etanol. MS ESI (+) m/z 398, 400 (M+, patrón Cl, Br) detectado.

Etapa B: Preparación de [6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-8-clorocimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-(4-bromo-2-fluorofenil)-amina.

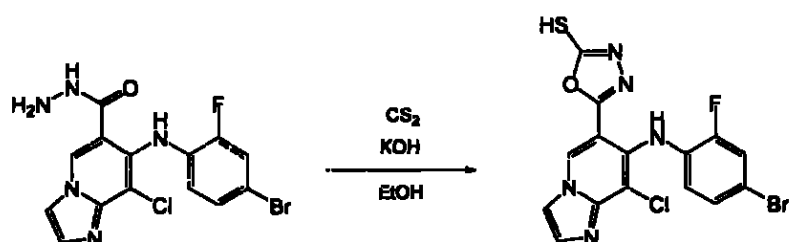
Se suspendió hidracida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) en dioxano (2 ml). Se añadió bromuro de cianógeno (27 mg, 0,253 mmol), seguido de una solución de bicarbonato de sodio (21 mg, 0,25 mmol) en H₂O (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto deseado (97 mg, 91%) en forma de una sustancia sólida blanca. MS ESI (+) m/z 423, 425 (M+, patrón Cl, Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,78 (t, 1H). ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) -128,6 (t).

Ejemplo 36



5-[7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-tiol

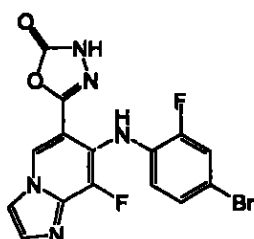
El compuesto se sintetizó por la ruta indicada más abajo.



Se suspendió hidracida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) en etanol (2,5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió disulfuro de carbono (22 mg, 0,29 mmol), seguido de hidróxido de potasio en polvo (7 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ durante 1 hora a 0 °C y luego durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó luego a reflujo y se agitó bajo N₂ durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 1-2 con HCl acuoso 1 M. Esta mezcla se extrajo luego con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del producto bruto se logró por cromatografía flash en columna (gradiente de diclorometano a 15:1 diclorometano/metanol) y luego trituration con éter dietílico y diclorometano para obtener el producto

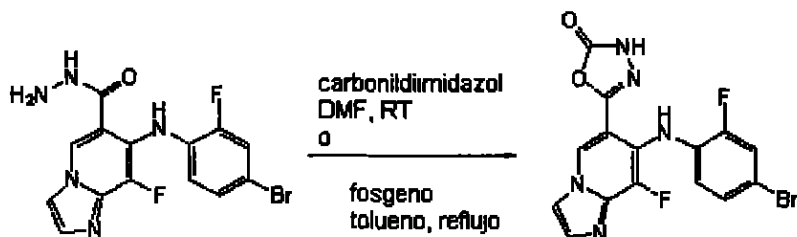
deseado (17 mg, 31%) en forma de una sustancia sólida amarilla.
 MS ESI (+) m/z 440, 442 (M+, patrón Cl, Br) detectado. ^1H RMN
 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (br s,
 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,59 (t, 1H).
 ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) -128,7 (s).

Ejemplo 37



5-[7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-yl]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-one

El compuesto se sintetizó por la ruta indicada más abajo.

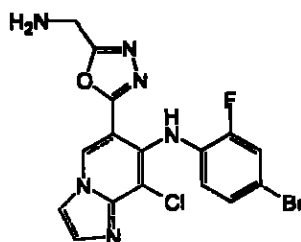


Se disolvió hidracida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (373 mg, 0,98 mmol), que se preparó de acuerdo con la Etapa A,

193

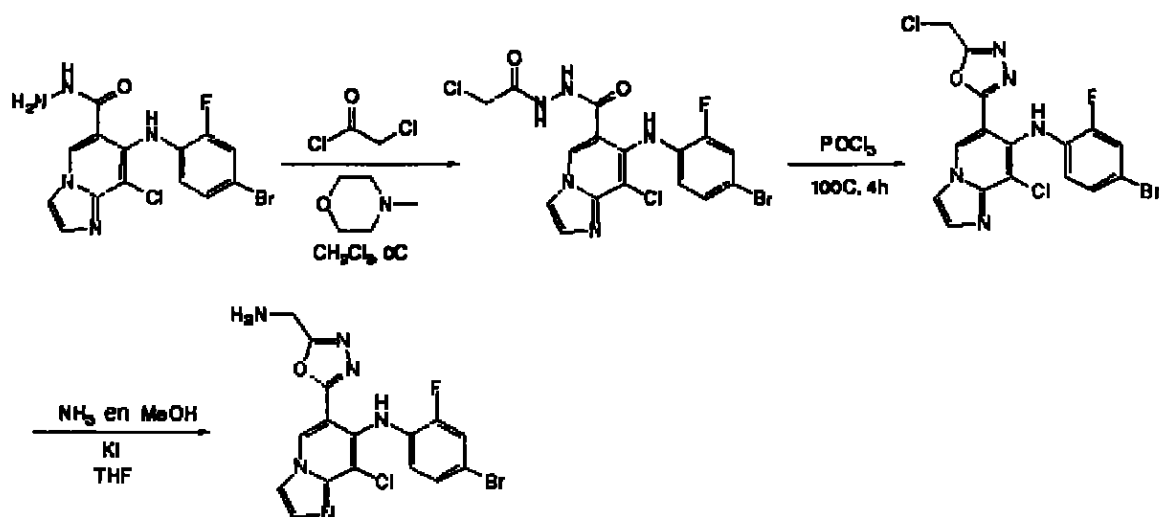
Ejemplo 35, en dimetilformamida (5 ml). Se añadió carbonildiimidazol (166 mg, 1,02 mmol) como una sustancia sólida. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del producto bruto se logró por trituración con acetato de etilo y éter dietílico. La sustancia sólida resultante se filtró, se lavó con éter dietílico, se recogió y se secó al vacío. El filtrado se concentró y se repitió el procedimiento de trituración. Las sustancias sólidas se combinaron para obtener el producto deseado (334 mg, 84%) en forma de una sustancia sólida amarilla. MS ESI (+) m/z 408, 410 (M^+ , patrón Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,69 (br s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,77 (m, 1H). ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -128,9 (t, 1F), -139,5 (s, 1F).

Ejemplo 38



[6-(5-Aminometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-(4-bromo-2-fluorofenil)-amina

El compuesto se sintetizó por la ruta indicada más abajo.



Etapa A: Preparación de N'-(2-cloro-acetil)-hidracida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

Se suspendió hidracida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol) de la Etapa A, Ejemplo 35, en diclorometano (2 ml) y se adicionó 4-Me-morfolina (0,040 ml, 0,36 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió cloruro de cloroacetilo (0,029 ml, 0,36 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora bajo N₂. La mezcla de reacción se enjuagó en un embudo separado con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano y

200

metanol y luego se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación del producto bruto se llevó a cabo por cromatografía flash en columna (20:1 diclorometano/metanol) para obtener el producto deseado (64 mg, 54%) en forma de una sustancia sólida amarilla. MS ESI (+) m/z 474, 476 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado.

Etapa B: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)-[8-cloro-6-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-amina.

Se suspendió N'-(2-cloro-acetil)-hidracida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (63 mg, 0,13 mmol) en POCl_3 (1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 8 horas, durante lo cual se volvió una solución de color rojo brillante. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo (38 mg, 62%) se usó sin posterior purificación en la siguiente etapa. MS ESI (+) m/z 456, 458 (M^+ , patrón Cl, Br) detectado.

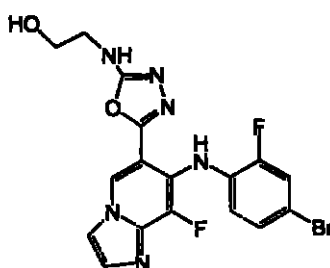
Etapa C: Preparación de [6-(5-aminometil-[1,3,4]oxadiazol-

201

2-il)-8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-7-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina.

Se disolvió (4-bromo-2-fluoro-fenil)-[8-cloro-6-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-amina (38 mg, 0,083 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadió yoduro de potasio (14 mg, 0,083 mmol) y luego amoníaco (solución 7 M en metanol, 0,30 ml, 2,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el solvente a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (gradiente de 20:1 diclorometano/metanol a 5:1) para obtener el producto deseado (26 mg, 71%) en forma de una sustancia sólida amarilla. MS ESI (+) m/z 437, 439 (M+, patrón Cl, Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 3,94 (s, 2H). ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) -128,3 (t).

Ejemplo 39

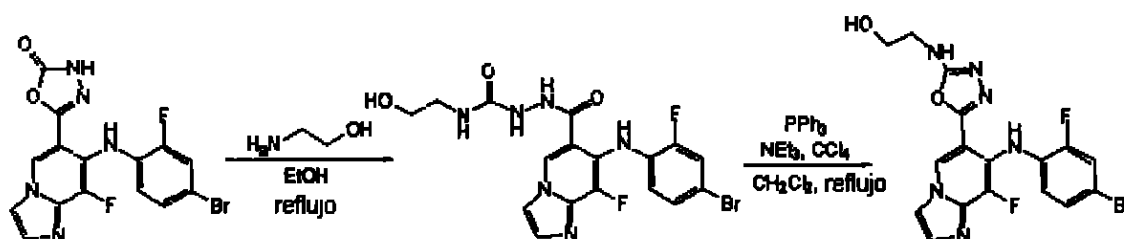


2-{5-[7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-

202

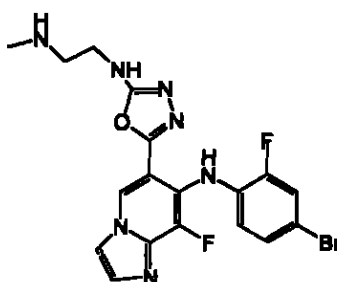
a]piridin-6-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-etanol

El compuesto se sintetizó por la ruta indicada más abajo.



Se convirtió la 5-[7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona del Ejemplo 37 en dos etapas en el producto deseado siguiendo los procedimientos descritos en el documento WO 04/056789. MS ESI (+) m/z 451, 453 (M+, patrón Br) detectado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,78 (t, 1H), 3,56 (q, 2H), 3,30 (m, 2H). ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) -128,3 (t, 1F), -139,6 (s, 1F).

Ejemplo 40

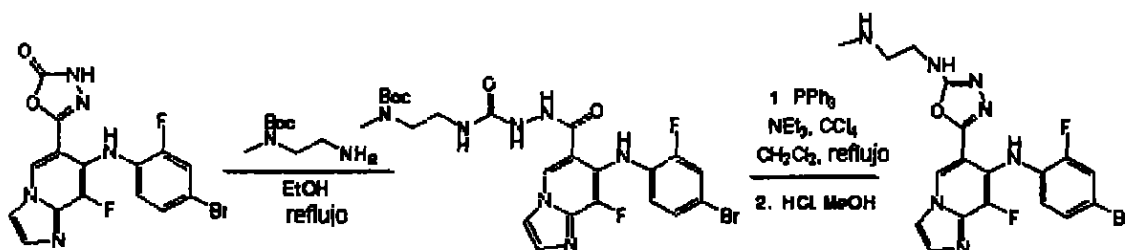


N-{5-[7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-

203

a[piridin-6-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-N'-metil-etan-1,2-diamina

El compuesto se sintetizó por la ruta indicada más abajo.

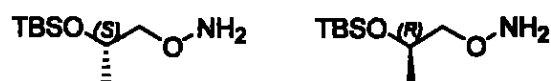


Se convirtió la 5-[7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona del Ejemplo 37 en tres etapas en el producto deseado, se aisló como sal de HCl, siguiendo los procedimientos descritos en el documento WO 04/056789. MS ESI (+) m/z 464, 466 (M⁺, patrón Br) detectado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,86 (br s, 2H), 8,39 (t, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 3,59 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,59 (t, 3H).

Ejemplo 41

Preparación de hidroxilaminas

Las hidroxilaminas útiles para sintetizar compuestos de la presente invención pueden prepararse de la siguiente manera:



(i). (S)-O-[2-(ter-butil-dimetilsilanilo)-propil]-

**hidroxilamina y (R)-O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniiloxi)-
propil]-hidroxilamina**

Se prepararon (S)-O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniiloxi)-propil]-hidroxilamina y (R)-O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniiloxi)-propil]-hidroxilamina a partir de óxido de (S)-(-)-propileno y óxido de (R)-(+)-propileno, respectivamente, por medio del siguiente procedimiento:

Etapa A: Preparación de (S)-1-yodopropan-2-ol y (R)-1-yodo-propan-2-ol.

Se adicionaron de forma sucesiva ácido acético (12,8 ml, 224 mmol) y óxido de (S)-(-)- o (R)-(+)-propileno (16,0 ml, 224 mmol) a una solución de yoduro de litio (15,0 g, 112 mmol) en THF (200 ml) enfriada hasta 0° C. La suspensión espesa resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La suspensión se diluyó con éter, se lavó con agua (3x), NaHCO₃ saturado (3x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un líquido amarillo (19,5 g, 94%).

Etapa B: Preparación de (S)-ter-butil-(2-yodo-1-metil-etoxi)-dimetil-silano y (R)-ter-butil-(2-yodo-1-metil-etoxi)-dimetil-silano.

Se añadió piridina (9,50 ml, 118 mmol) a una solución de (S)- o (R)-1-yodo-propan-2-ol (19,9 g, 107 mmol) y TBSCl (17,0

g, 113 mmol) en DMF (100 ml) enfriada hasta 0° C. Tras agitar durante dos días, la solución se diluyó con hexanos, se lavó con agua (3x) y salmuera. Los lavados acuosos se reextrajeron con 1:1 hexanos/acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración dio como resultado el producto deseado en forma de un líquido amarillo (26,7 g, 83%).

Etapa C: Preparación de (S)-2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniiloxi)-propoxi]-isoindol-1,3-diona y (R)-2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniiloxi)-propoxi]-isoindol-1,3-diona.

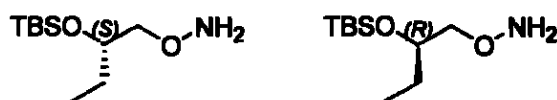
Una solución de (S)- o (R)-ter-butil-(2-yodo-1-metil-etoxi)-dimetil-silano (22,7 g, 75,4 mmol), N-hidroxiftalimida (14,8 g, 90,5 mmol) y diisopropiletilamina (15,8 ml, 90,5 mmol) se calentó a 75° C durante 48 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con 1:1 hexanos/acetato de etilo (2x) y éter dietílico (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera (2x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en un líquido de color rojo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (diclorometano) para proporcionar el producto deseado en forma de un líquido amarillo (12,8 g, 50%).

Etapa D: Preparación de (S)-O-[2-(ter-butil-dimetil-

silaniloxi)-propil]-hidroxilamina o (R)-O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-hidroxilamina.

Se añadió metilhidrazina (2,12 ml, 39,9 mmol) a una solución de (S)- o (R)-2-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-propoxi]-isoindol-1,3-diona (12,8 g, 38,0 mmol) en diclorometano (100 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 16 horas. La suspensión se filtró para eliminar las sustancias sólidas y el filtrado se concentró en un líquido de color amarillo. La cromatografía flash en columna (2:1 hexanos/acetato de etilo) dio como resultado el producto deseado en forma de un líquido de color amarillo claro (6,37 g, 82%). MS APCI (+) m/z 206 (M+1) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,44 (br s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

(ii). Las siguientes hidroxilaminas se prepararon de modo similar partiendo del epóxido terminal apropiado. Los intermediarios de isoindol-1,3-dionas y las hidroxilaminas finales se purificaron por cromatografía flash en columna.

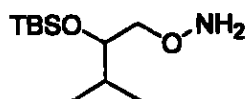


**(S)-O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-hidroxilamina y
(R)-O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-**

207

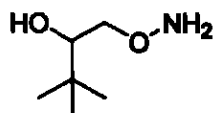
hidroxilamina

Las hidroxilaminas (S)-O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-hidroxilamina y (R)-O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-hidroxilamina se prepararon a partir de los epóxidos terminales homoquirales (S)- y (R)-1,2-epoxibutano, respectivamente, que se obtuvieron por resolución cinética de 1,2-epoxibutano, tal como se describió en *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124:1307. MS APCI (+) m/z 220 (M+1) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,41 (br s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).



**O-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-butil]-
hidroxilamina**

MS APCI (+) m/z 234 (M+1) detectado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,38 (br s, 2H), 3,64 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 0,90 (m, 15H), 0,08 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

**(iii). 1-Aminooxi-3,3-dimetil-butan-2-ol**

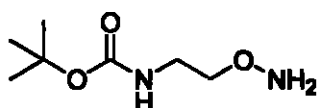
Etapa A: Preparación de 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-isoindol-1,3-diona.

A una solución de 3,3-dimetil-1,2-epoxibutano (5,0 ml, 41,0 mmol) en DMF (100 ml) se añadió N-hidroxiftalimida (8,03 g, 49,2 mmol) y trietilamina (6,90 ml, 49,2 mmol). La solución se calentó a 75° C durante dos días. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2x), carbonato de potasio saturado (3x), salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en una sustancia sólida de color anaranjado. La purificación utilizando flash cromatografía en columna (diclorometano) dio como resultado el producto deseado en forma de una sustancia sólida blanca (1,50 g, 14%).

Etapas B: Preparación de 1-Aminooxi-3,3-dimetil-butan-2-ol.

A una solución de 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-isoindol-1,3-diona (1,47 g, 5,60 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriada hasta 0° C se añadió metilhidrazina (0,31 ml, 5,90 mmol). La suspensión blanca se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (50 ml) y las sustancias sólidas se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró, se diluyó con éter dietílico y las sustancias sólidas se eliminaron por filtración. Este procedimiento se repitió dos veces más y el filtrado final se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de un líquido amarillo (0,643 g, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,87 (br s, 2H), 3,85 (q, 1H), 3,58 (q, 2H), 0,93 (s, 9H).

201



(iv). Éster ter-butílico del ácido (2-aminooxi-etil)-carbámico

EtapA A: Preparación de éster 2-ter-butoxicarbonilamino-etílico del ácido metansulfónico.

Se añadió cloruro de metansulfonilo (0,60 ml, 7,76 mmol) a una solución de éster ter-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (1,04 g, 6,46 mmol) y trietilamina (1,35 ml, 9,70 mmol) en diclorometano (35 ml) enfriado hasta 0° C. La solución se agitó durante 1 hora, tras lo cual se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado (2x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta dar un líquido espeso incoloro (1,37 g, 89%).

EtapA B: Preparación de éster ter-butílico del ácido [2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etil]-carbámico.

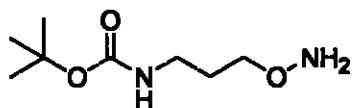
Se adicionó N-hidroxiftalimida (1,12 g, 6,87 mmol) y trietilamina (0,96 ml, 6,87 mmol) a una solución de éster 2-ter-butoxicarbonilamino-etílico del ácido metansulfónico (1,37 g, 5,73 mmol) en DMF (20 ml). La solución se calentó hasta 50° C durante 16 horas tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2x), K₂CO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en una sustancia sólida de color anaranjado (747 mg,

43%) que se utilizó sin purificación.

Etapa C: Preparación de éster ter-butílico del ácido (2-aminooxi-etil)-carbámico.

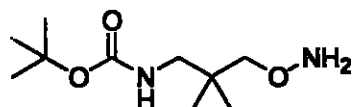
La síntesis del compuesto que figura en el título se llevó a cabo de acuerdo con la etapa D del Ejemplo 41 (i) utilizando éster ter-butílico del ácido [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-etil]-carbámico como material de partida para proporcionar 255 mg (71%) del compuesto deseado en forma de líquido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,50 (br s, 2H), 5,02 (br s, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,36 (q, 2H), 1,45 (s, 9H).

La siguiente hidroxilamina se preparó de modo similar utilizando éster ter-butílico del ácido (3-hidroxipropil)-carbámico como material de partida.



Éster ter-butílico del ácido (3-aminooxi-propil)-carbámico

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,41 (br s, 2H), 4,76 (br s, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,21 (q, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).



(v). Éster ter-butílico del ácido (3-aminooxi-2,2-

211

dimetilpropil)-carbámico

Etapa A: Preparación de éster ter-butilico del ácido (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-carbámico.

Se añadió anhídrido de Boc (13,07 g, 59,9 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a una solución de 3-amino-2,2-dimetil-propan-1-ol (5,15 g, 49,9 mmol) y se disolvió NaOH (2,40 g, 59,9 mmol) en 1:1 THF/agua (50 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen de la reacción. La solución restante se acidificó hasta pH 6 y luego se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto deseado (10,2 g, cuantitativo) en forma de una sustancia sólida blanca.

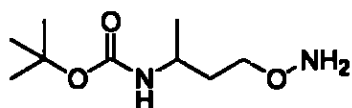
Etapa B: Preparación de éster ter-butilico del ácido [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-carbámico.

Se añadió dietilazodicarboxilato (8,26 ml, 52,4 mmol) a una solución de éster ter-butilico del ácido (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-carbámico (10,2 g, 49,9 mmol), N-hidroxiftalimida (8,15 g, 49,9 mmol) y trifenilfosfina (13,1 g, 49,9 mmol) en THF (200 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual se diluyó con

diclorometano y se pasó por un tapón de gel de sílice, eluyendo con diclorometano. El producto que contenía fracciones se concentró en un líquido de color amarillo que luego se purificó por cromatografía flash en columna (diclorometano a 4:1 diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado puro (1,98 g, 11%) en forma de una sustancia sólida cerosa de color blanco.

Etapas C: Preparación de éster ter-butílico del ácido (3-aminoxio-2,2-dimetil-propil)-carbámico.

La síntesis del compuesto que figura en el título se llevó a cabo de acuerdo con la Etapa D del Ejemplo 41 utilizando éster ter-butílico del ácido [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-carbámico como material de partida para proporcionar 998 mg (80%) de producto deseado en forma de un líquido de color amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,45 (br s, 2H), 4,94 (br s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,03 (br d, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,88 (s, 6H).



(vi). Éster ter-butílico del ácido (3-aminoxio-1-metilpropil)-carbámico

Etapas A: Preparación de 3-amino-butan-1-ol.

Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 43,8

ml, 43,8 mmol) gota a gota durante una hora a una suspensión de ácido 3-aminobutírico (2,26 g, 21,9 mmol) en THF (100 ml) enfriado hasta 0° C. La solución se calentó luego a reflujo durante 16 horas tras lo cual se enfrió hasta 0° C y se neutralizó con la adición secuencial cuidadosa de agua (2 ml), NaOH acuoso al 15% (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se filtró a través de Celite[®], lavando la almohadilla filtrante con THF. La concentración del filtrado dio como resultado el producto deseado (1,43 g, 73%) en forma de un aceite claro.

Etapas B: Preparación de éster ter-butílico del ácido (3-aminooxi-1-metil-propil)-carbámico.

La síntesis del compuesto que figura en el título se llevó a cabo de acuerdo con las etapas A, B y C del Ejemplo 41(iii) anterior, utilizando 3-amino-butan-1-ol como material de partida para proporcionar 998 mg (80%) de producto deseado en forma de líquido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,39 (br s, 2H), 4,52 (br s, 1H), 3,72 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,43 (2, 9H), 1,14 (d, 3H).

(vii). Las siguientes hidroxilaminas se prepararon tal como se describió en el documento WO 02/06213: O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina; O-(2-metoxi-etil)-hidroxilamina; 2-aminooxi-propan-1-ol; 3-aminooxi-propan-1-ol; 1-aminooxi-2-

metil-propan-2-ol; 1-aminooxi-3-metoxi-propan-2-ol; 3-aminooxi-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol; 2-aminooxi-2-metil-propan-1-ol; éster ter-butílico del ácido (2-aminooxi-etil)-metil-carbámico; (R)-O-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina; (S)-O-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-hidroxilamina.

(viii). Los intermediarios de isoindol-1,3-diona de las siguientes hidroxilaminas se preparan a partir del haluro de alquilo apropiado y N-hidroxiftalimida por medio del procedimiento descrito en *J. Heterocyclic Chemistry* 2000, 37, 827-830: O-propil-hidroxilamina; O-isopropil-hidroxilamina; O-ciclopropilmetil-hidroxilamina. Las isoindol-1,3-dionas se desprotegen por medio del procedimiento descrito con anterioridad.

(ix). Las siguientes hidroxilaminas se obtuvieron de fuentes comerciales: clorhidrato de metoxilamina; clorhidrato de O-etilhidroxilamina; clorhidrato de O-(ter-butil)amina; clorhidrato de O-alilamina.

Se muestran compuestos adicionales de la presente invención en las Figuras 19A-19G.

La descripción anterior es considerada sólo ilustrativa de los principios de la invención. Además, dado que numerosas modificaciones y cambios resultarán aparentes para los especialistas en el arte, no se desea limitar la invención a la

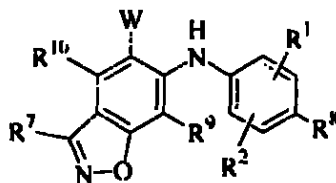
215

construcción y proceso exactos arriba indicados. Conforme a ello, todas las modificaciones apropiadas y equivalentes entran dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones siguientes.

Las palabras "comprenden", "que comprenden", "incluyen", "incluyendo" e "incluye", cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, especifican la presencia de características, números enteros, componentes o etapas establecidos, pero no excluyen la presencia o la adición de una o varias características, números enteros, componentes o etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



I

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, de modo independiente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_1(alquilo C_1-C_6)$, $-S(O)_1(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

27

arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^1 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$,

arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo,

c R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo y R'''' es alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo, o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, anillos carbocíclicos, anillos heteroarilo o anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente,

219

de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^4 y R^5 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclicos, heteroarilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R''''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^f es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo,

220

difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y CR^3OR^3 en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$ y $-C(O)(\text{heterociclilo})$, CR^3OR^3 están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichos alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

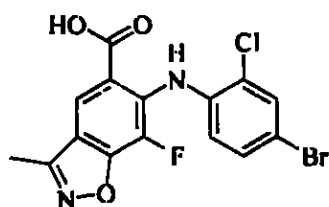
m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 0, 1 o 2.

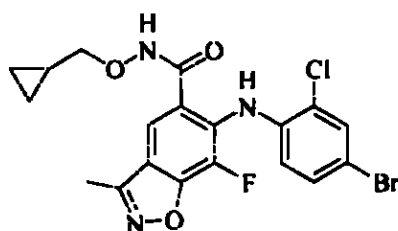
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es 2-Cl.

221

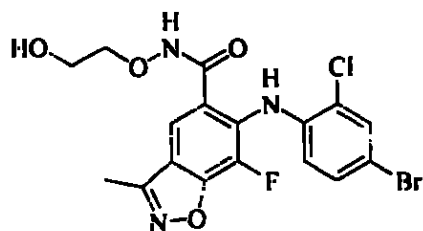
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^7 es Me, NH_2 o H.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^8 es Br o Cl.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^9 es F.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es $-C(O)OH$, $-C(O)NHOCH_2-(\text{ciclopropilo})$, $-C(O)NHO(CH_2)_2OH$, o $-CONH(SO_2)CH_3$.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



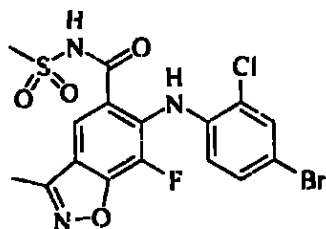
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



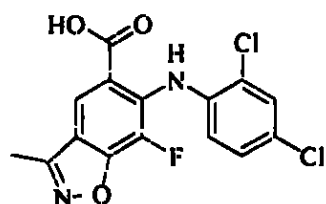
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula

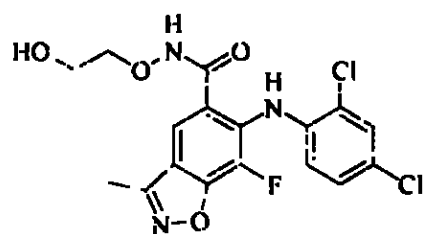


11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula

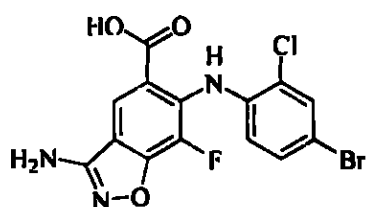


12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula

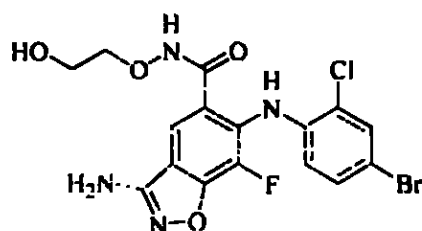
223



13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



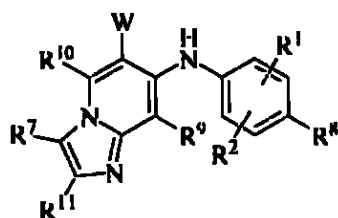
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula



15. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el compuesto de la fórmula I acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.
16. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el residuo de aminoácido es valina.

17. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula I.
18. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
19. Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.
20. Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.
21. Un compuesto de la fórmula (II)

17. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula I.
18. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
19. Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.
20. Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.
21. Un compuesto de la fórmula (II)



II

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -S(O)_j(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo o -NR³(CR¹R⁷)_m-heterociclilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo,

difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^5$,
 $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$,
 $-NR^4C(O)R^1$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$,
 $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
 heterociclilo y heterociclilalquilo;

o R^7 y R^{11} , junto con los átomos a los que están unidos, forman
 un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado,
 insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en
 donde cualquiera de dichos anillos carbocíclicos o
 heterocíclicos saturados, insaturados o parcialmente
 saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios
 grupos seleccionados, de modo independiente, de halo,
 ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,
 trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$,
 $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$,
 $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''''$, $-NR'C(NCN)NR'R''''$, $-OR'$,
 arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
 heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} ,
 alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_1-C_{10} ,
 cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo,
 heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,
 fosfato y un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de
 dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo,

227

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo,

- o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

223

R', R'' y R''' se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo;

R'''' se selecciona de alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo,

o dos de R', R'', R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, anillos heterocíclicos saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R⁴ y R⁵ representan, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁶ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con

23

uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y $-CR^3OR^3$, en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$ y $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y $-CR^3OR^3$ están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de

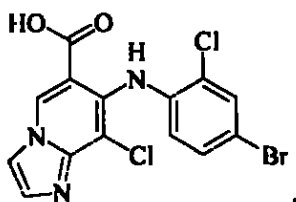
$-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidas con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

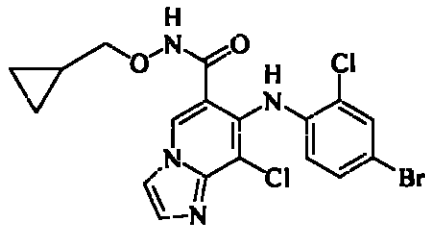
27
28

j es 0, 1 o 2.

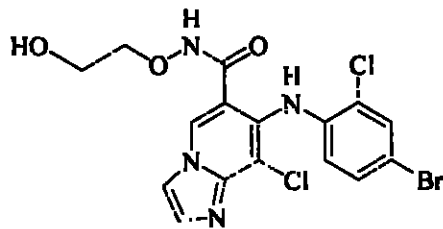
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^1 es Cl.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^7 es H, 1-(4-metilpiperazinilo), morfolinilo, $-NMe_2$, o $-CH_2$ (piperidinilo).
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^8 es Cl o Br.
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^9 es Cl o H.
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde W es $-COOH$, $-C(O)NHOCH_2$ -(ciclopropilo) o $-C(O)NHO(CH_2)_2OH$.
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula



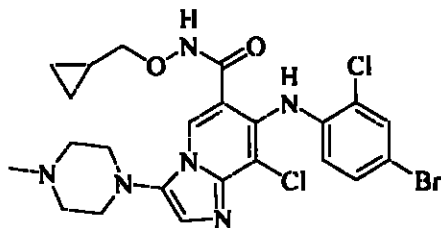
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula

E31
23~

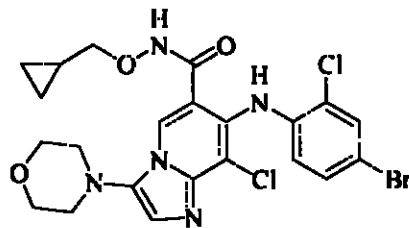
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula



30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula

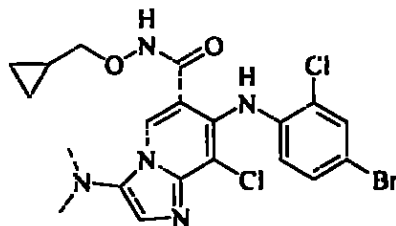


31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula

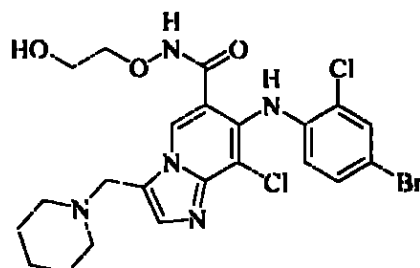


238
239

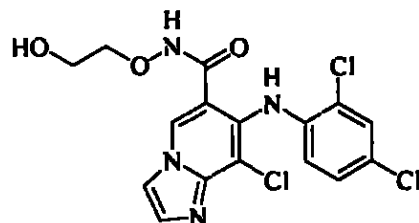
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula



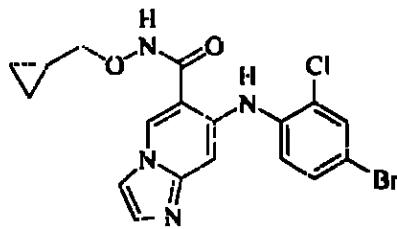
33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula



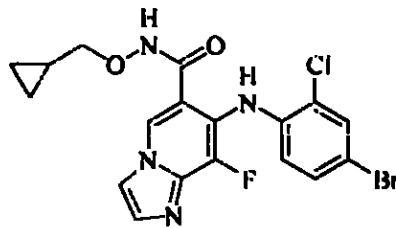
34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula



35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula



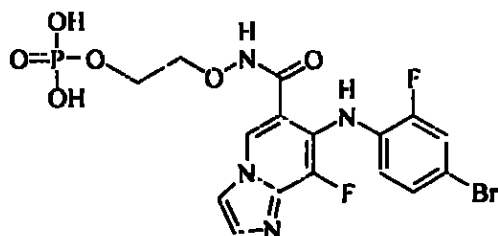
36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 que tiene la fórmula



37. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 y un portador farmacéuticamente aceptable.
38. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende el compuesto de la fórmula II acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.
39. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el residuo de aminoácido es valina.
40. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula II.

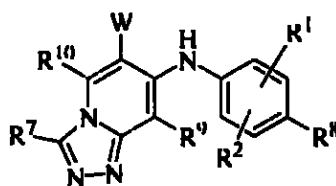
234
234

41. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 40, en donde dicho profármaco tiene la fórmula



42. Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 21 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.
43. Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 21 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.
44. Un compuesto de la fórmula III

236



III

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_7-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_1(alquilo C_1-C_6)$, $-S(O)_1(CR^4R^5)_m-arilo$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m-arilo$, $-NR^4(CR^4R^5)_m-arilo$, $-O(CR^4R^5)_m-heteroarilo$, $-NR^4(CR^4R^5)_m-heteroarilo$, $-O(CR^4R^5)_m-heterociclilo$ o $-NR^4(CR^4R^5)_m-heterociclilo$, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro,

236
239

trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -
 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$,
 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$,
alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$,
cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,
fosfato o un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de
dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo,
cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo
están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos
seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano,
nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,
azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$,
 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}''''$,
 $-\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$,
arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo y heterociclilalquilo,

o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un
anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente
saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos

233

anillos heterocíclicos saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo o arilalquilo,

R'''' es alquilo inferior, alqueno inferior, arilo o arilalquilo,

o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

238
23a

R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$, o CR^3OR^3 , en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y CR^3OR^3 están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} , en donde cualquiera de

239
240

dichos alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 0, 1 o 2.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^1 es Cl.

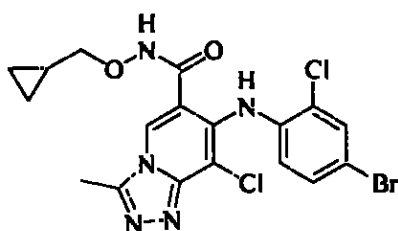
46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^7 es metilo o bencilo.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^8 es Br.

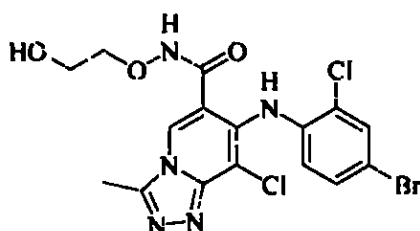
48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^9 es Cl.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde W es $-C(O)NHOCH_2-(\text{ciclopropilo})$ o $-C(O)NHO(CH_2)_2OH$.

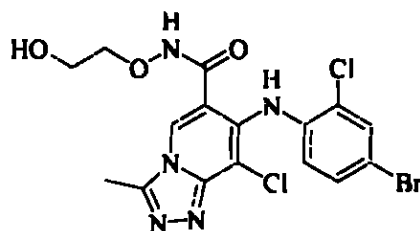
50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene la fórmula

241
240

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene la fórmula



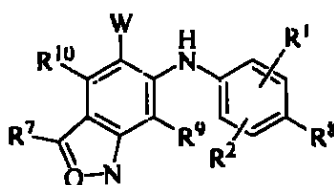
52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, que tiene la fórmula



53. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44 y un portador farmacéuticamente aceptable.
54. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 44, que comprende el compuesto de la fórmula III acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.

249
242

55. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 54, en donde el residuo de aminoácido es valina.
56. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula III.
57. Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 44 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.
58. Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 44 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.
59. Un compuesto de la fórmula IV

242
243

IV

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^{10} son, de modo independiente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)_j(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-arilo}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-O(CR^4R^5)_m\text{-heterociclilo}$ o $-NR^4(CR^4R^5)_m\text{-heterociclilo}$, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -

243
244

$\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$,
 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicliclilalquilo;

R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$,
alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$,
cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo,
fosfato o un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de
dichas porciones alquilo, alqueno, alquino,
cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicliclilalquilo
están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos
seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano,
nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,
azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$,
 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}''''$,
 $-\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$,
arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo y heterocicliclilalquilo,

o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un
anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente
saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos
anillos heterocíclicos saturados, insaturados o

244
245

parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo,

R'''' es alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo,

c dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

243
246

R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_1-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$ y $-C(O)(\text{heterociclilo})$, CR^3OR^3 , en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$ y $-C(O)(\text{heterociclilo})$, CR^3OR^3 están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alquénilo C_2-C_{10} y alquínilo C_2-C_{10} , en donde cualquiera de

246
247

dichos alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 0, 1 o 2.

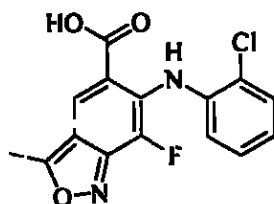
60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R^1 es 2-Cl.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R^7 es metilo.

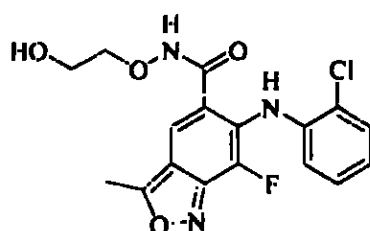
62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R^9 es F.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde W es $-COOH$ o $-C(O)NHO(CH_2)_2OH$.

64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, que tiene la fórmula



65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, que tiene la fórmula

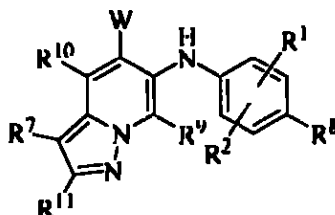
277
248

66. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 59 y un portador farmacéuticamente aceptable.
67. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 59, que comprende el compuesto de la fórmula IV acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.
68. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 59, en donde el residuo de aminoácido es valina.
69. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 59, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula IV.
70. Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 59 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.
71. Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la

248
249

administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 59 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.

72. Un compuesto de la fórmula V



V

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^1$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo y $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -

249
250

heterociclilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

- o R^7 y R^{11} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclicos o heterocíclicos saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''''$, $-NR'C(NCN)NR'R''''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

250
251

R^3 se selecciona de hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato y un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R''''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''$, $-NR'C(NCN)NR'R''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos saturados, insaturados y parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,

251
252

trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo;

R'''' se selecciona de alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo;

o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos heterocíclicos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo saturados, insaturados o parcialmente saturados están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 representan, de modo independiente, hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^6 es trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

252
253

heterociclilo, o heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W se selecciona de heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y $-CR^3OR^3$, en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})$, $-C(O)(\text{arilo})$, $-C(O)(\text{heteroarilo})$, $-C(O)(\text{heterociclilo})$ y $-CR^3OR^3$ están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de

$-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alqueno y alquino están

253
254

opcionalmente sustituidas con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

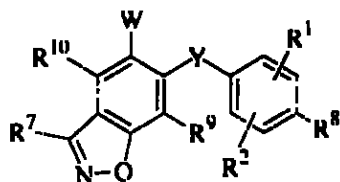
m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 0, 1 o 2.

73. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde R^1 es 2-Cl, 2-H, o 2-F.
74. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde R^8 es Cl o Br.
75. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde R^9 es H, F o Cl.
76. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en donde W es $-C(O)OH$, $-C(O)NHOCH_2-(\text{ciclopropilo})$, $-C(O)NHO(CH_2)_2OH$, o $-CONH(SO_2)CH_3$.
77. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 72 y un portador farmacéuticamente aceptable.
78. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 72, que comprende el compuesto de la fórmula V acoplado covalentemente con un residuo de aminoácido.

254
255

79. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 72, en donde el residuo de aminoácido es valina.
80. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 72, en donde dicho profármaco es un éster de fosfato del compuesto de la fórmula V.
81. Un método de inhibición de la actividad de MEK en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 72 en una cantidad efectiva para inhibir dicha actividad de MEK.
82. Un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 72 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.
83. Un compuesto de la fórmula (I)

235
256

I

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 , R^2 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son, de modo independiente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro,

256
258

trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -
 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$,
 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicliclilalquilo;

R^1 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_{10}$,
alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$,
cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo,
fosfato o un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de
dichas porciones alquilo, alqueno, alquino,
cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicliclilalquilo
están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos
seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano,
nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,
azido, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$,
 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}''''$,
 $-\text{SO}_2\text{R}''''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$,
arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
heterociclilo y heterocicliclilalquilo,

o R^3 y R^4 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un
anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10
miembros, en donde cualquiera de dichos anillos

25X
259

carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R'''$, $-NR'C(NCN)NR'R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo y R'''' es alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilalquilo, o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclicos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, anillos heteroarilo o anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo $C_1 - C_6$,

o

258
259

R^4 y R^5 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclicos, heteroarilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R''''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R'$, $-NR'C(O)NR''R'''$, -

251
26

$\text{NR}'\text{C}(\text{NCN})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{OR}'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cicloalquilo } \text{C}_3-\text{C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroarilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heterociclilo})$ y CR^3OR^3 en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cicloalquilo } \text{C}_3-\text{C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroarilo})$ y $-\text{C}(\text{O})(\text{heterociclilo})$, CR^3OR^3 están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, $-\text{R}^2$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} , en donde cualquiera de dichas porciones alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de NR^3R^4 y $-\text{OR}^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

j es 0, 1 o 2; y

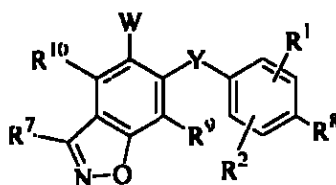
Y es un ligador.

84. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 21, 44, 56, 59 o 72 para ser usado como medicamento.

85. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 21, 44, 56, 59 o 72 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno hiperproliferativo.

RESUMEN

Se revelan compuestos de la fórmula I



I

y sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, W e Y son tal como se definen en la memoria descriptiva. Compuestos de este tipo son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos. También se describen métodos de utilización de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

263

2/3

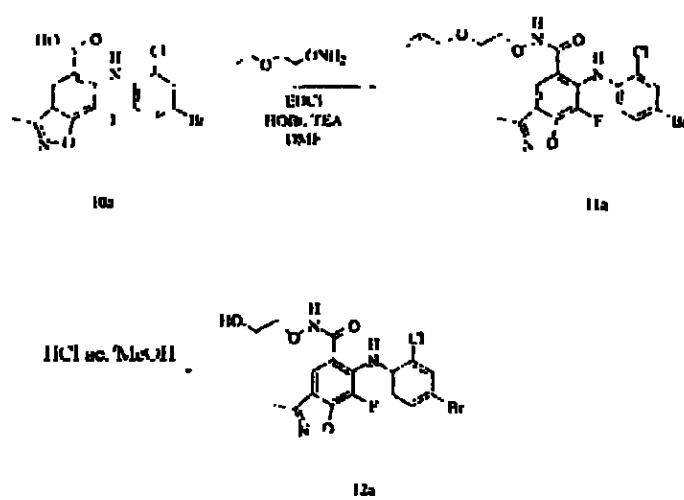


FIG. 2

263
264

247

35

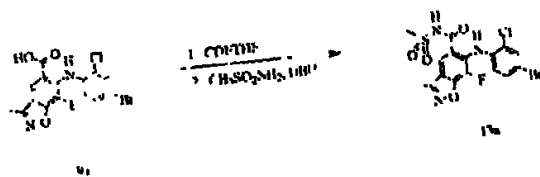


FIG. 3

264
265

248

425

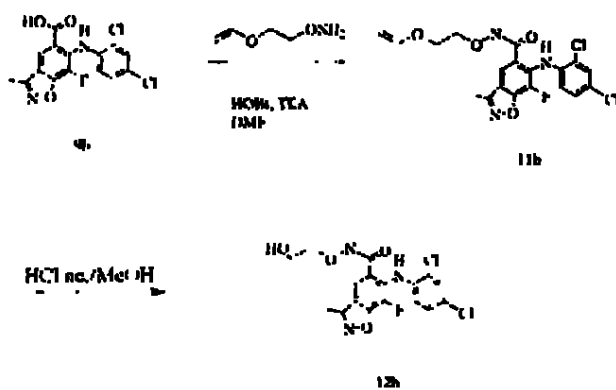


FIG. 4

5.25

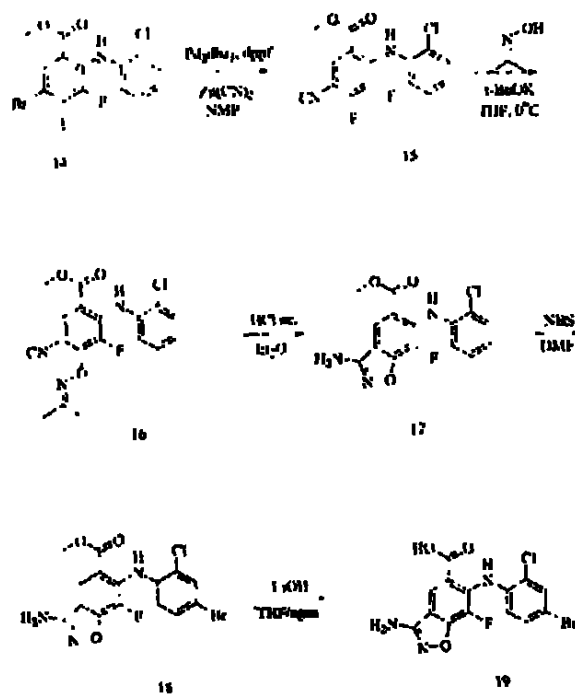


FIG. 5

266
267

6/25

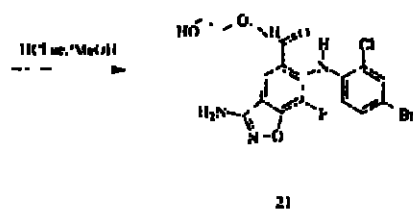
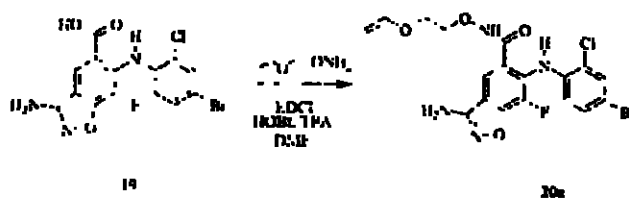


FIG. 6

824

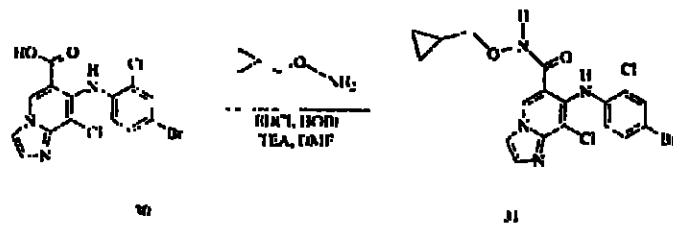


FIG. 8

925

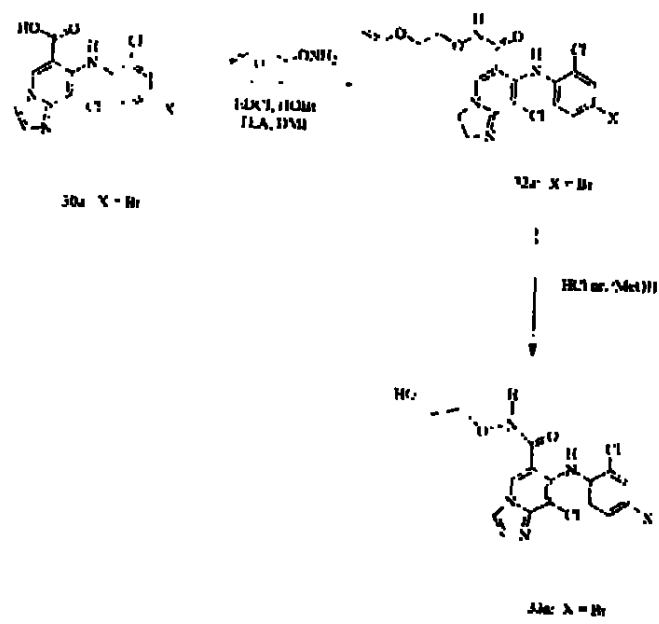


FIG. 9

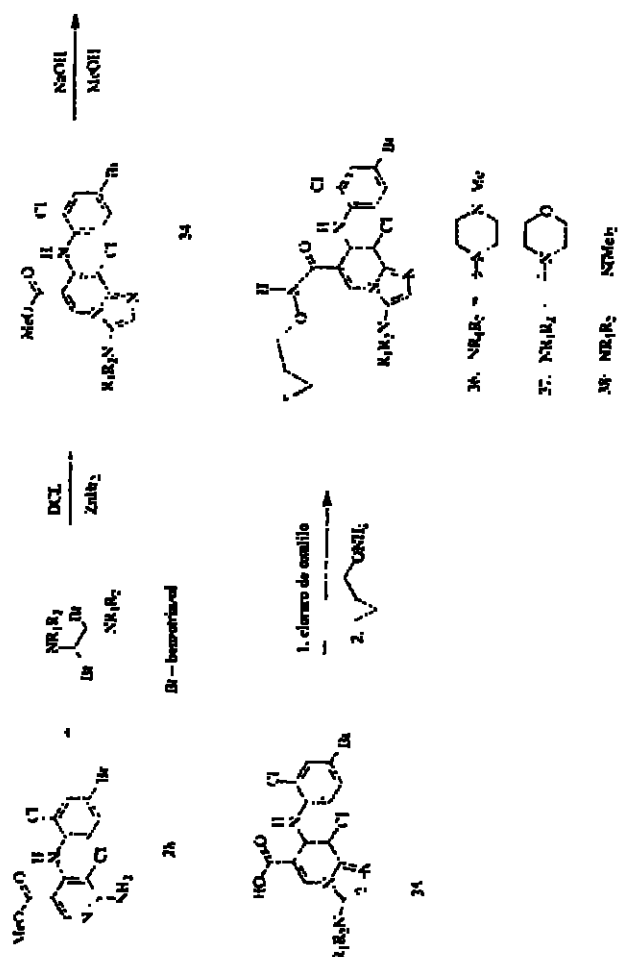


FIG. 10

11-25

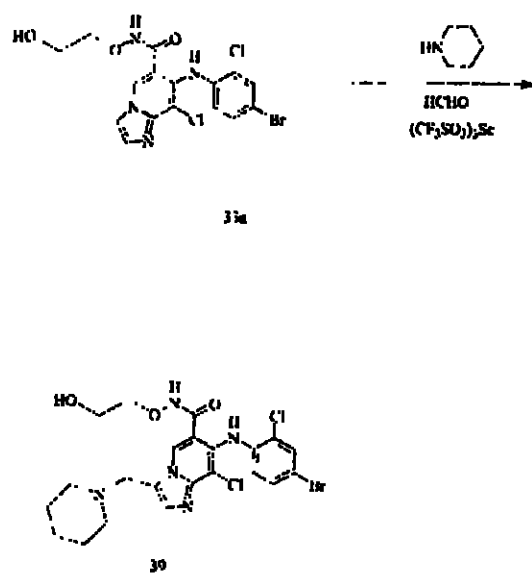


FIG. 11

271
273

12.25

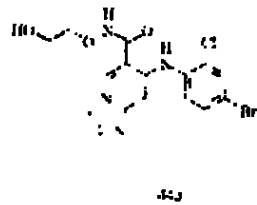
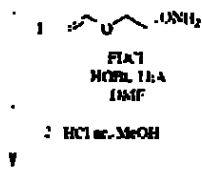
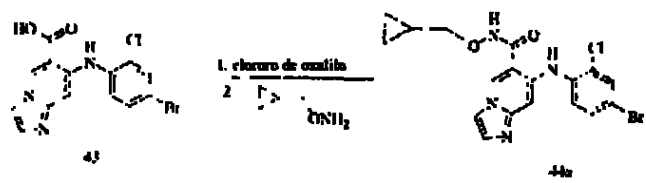
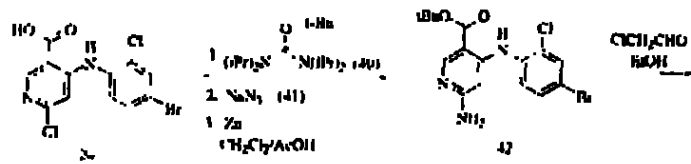


FIG. 12

232
274

FIG. 13

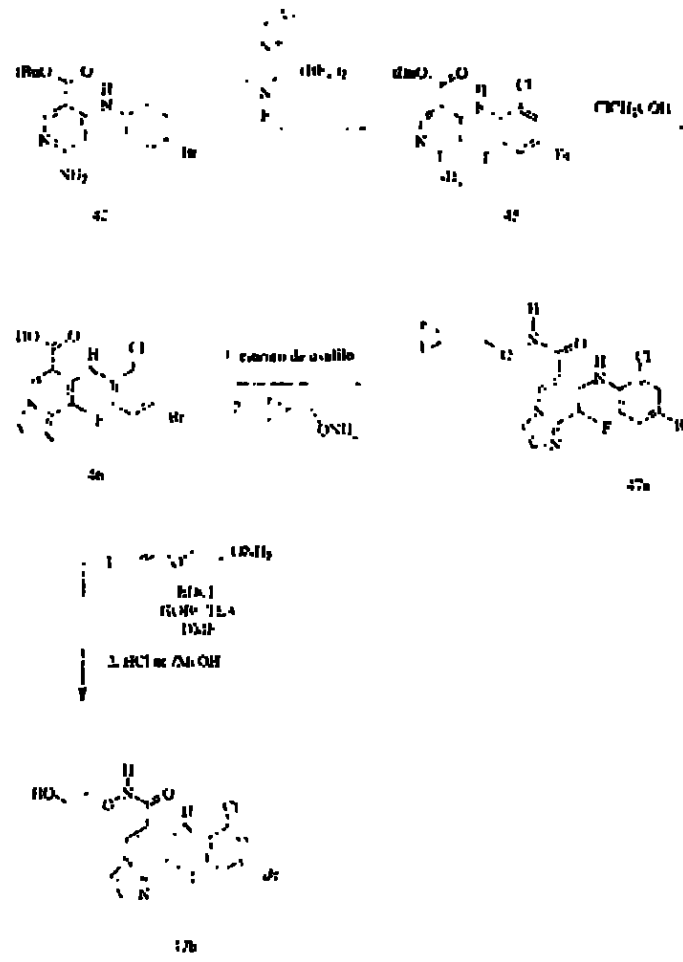


FIG. 13

293
273

1423

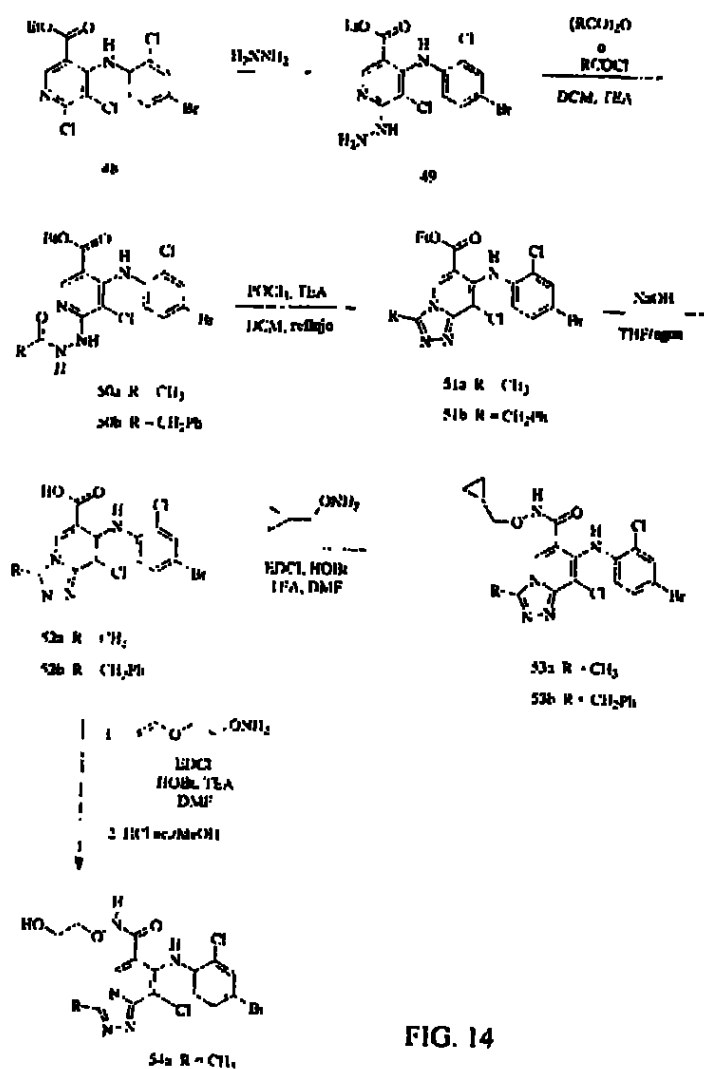


FIG. 14

224
6

13.25

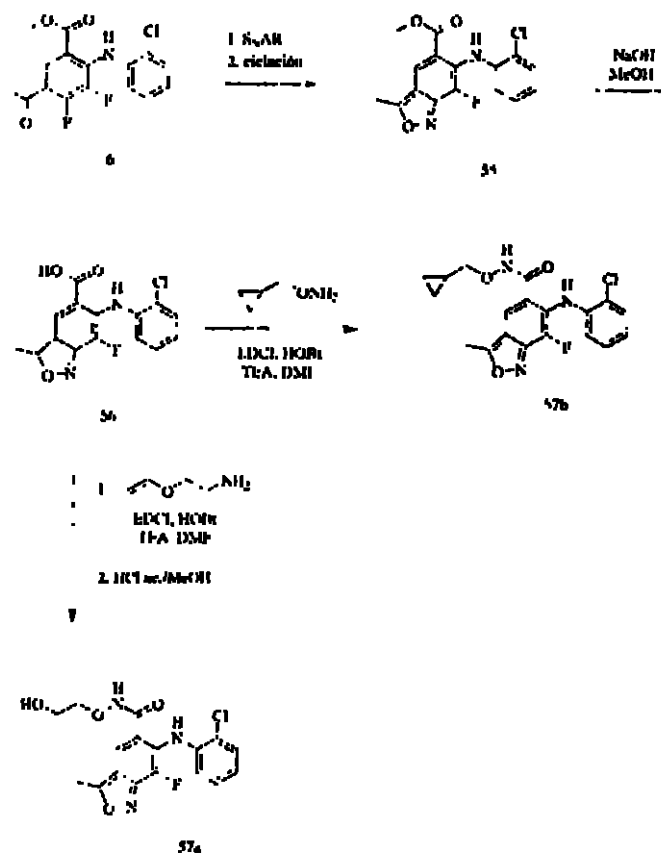


FIG. 15

462

275

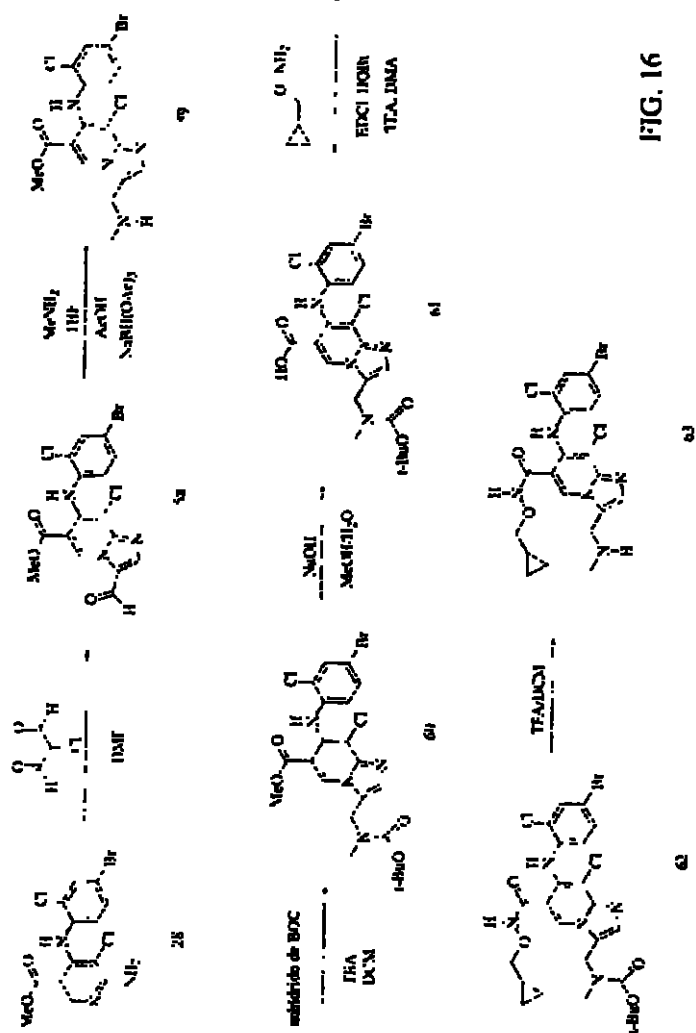


FIG. 16

276
278

17:25

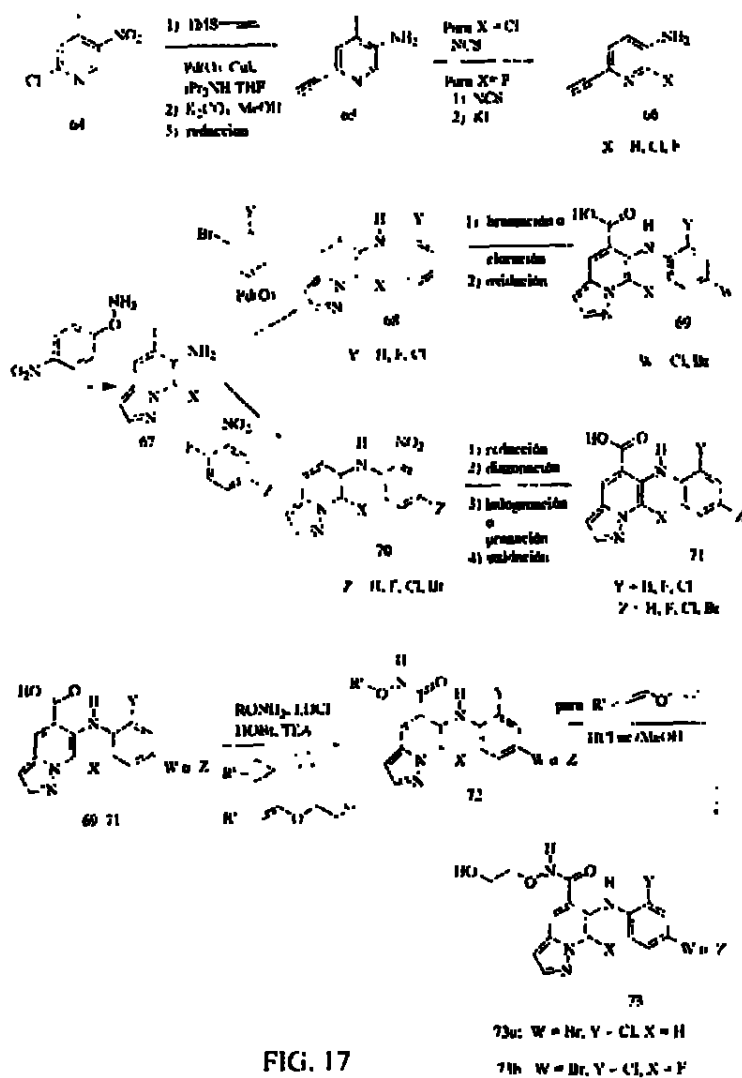


FIG. 17

13-25

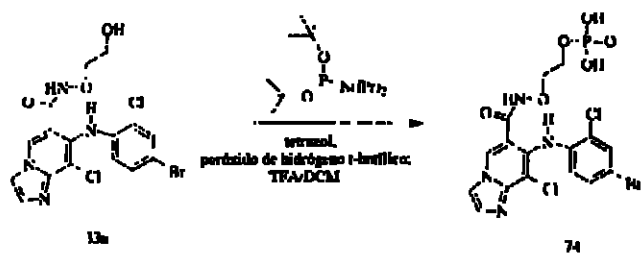


FIG. 18

278
280

19/25

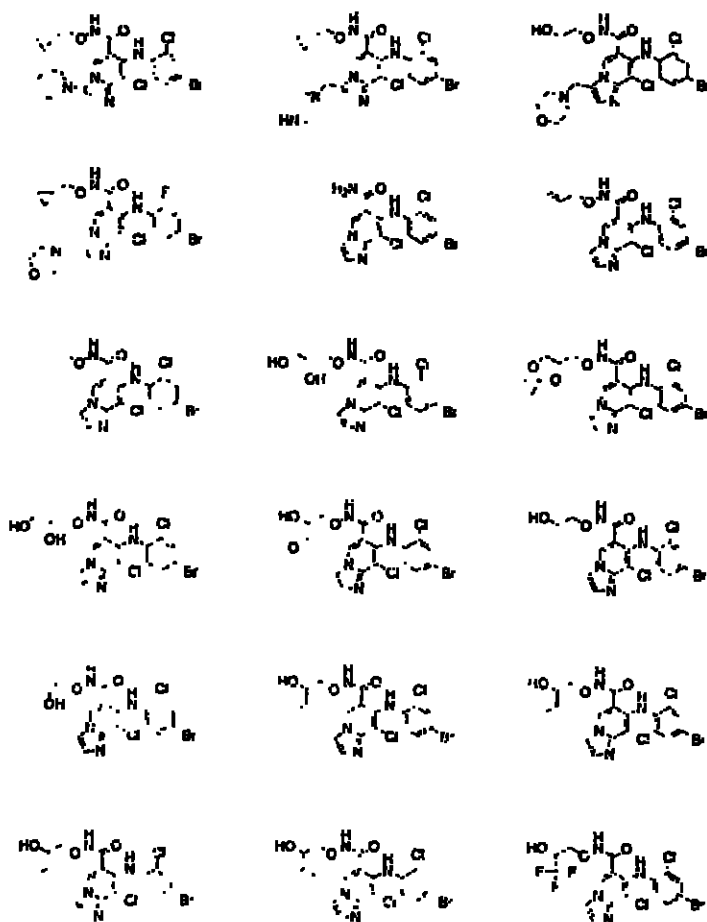


FIG. 19A

23

2023

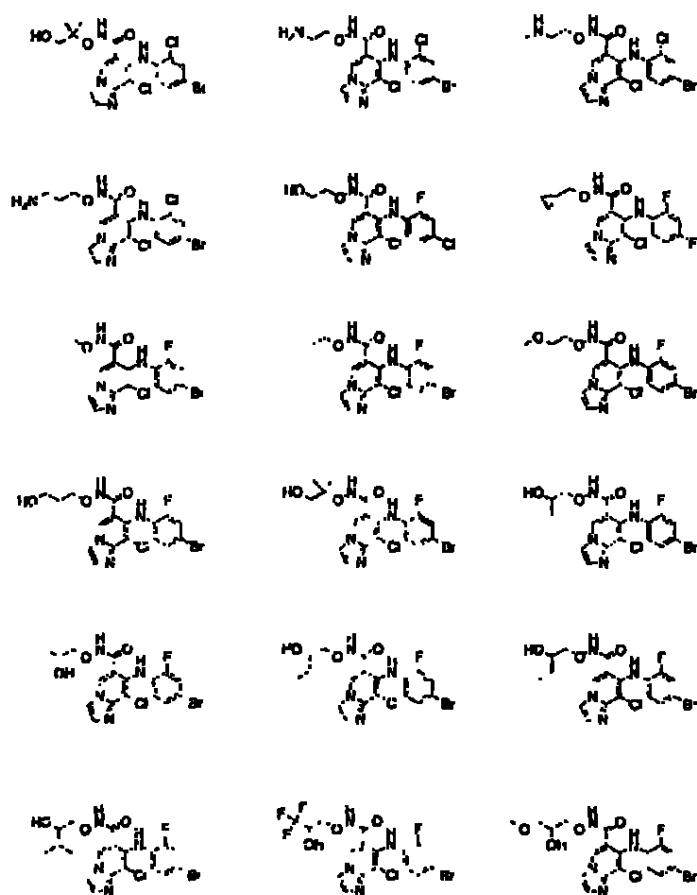


FIG. 19B

280
282

21-25

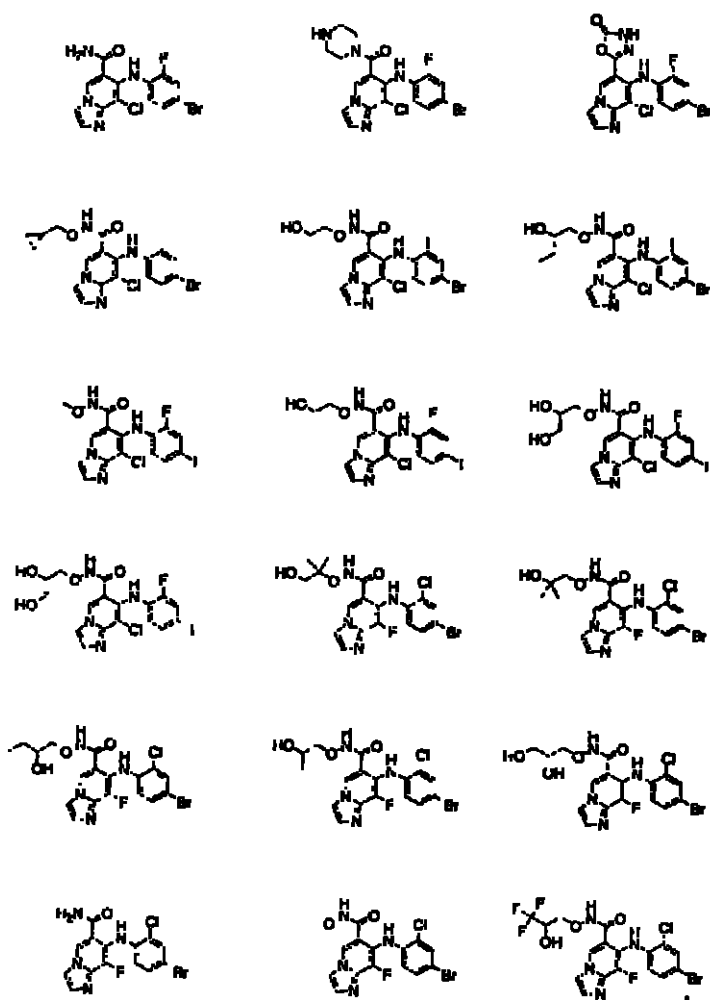


FIG. 19C

281
283

23/25

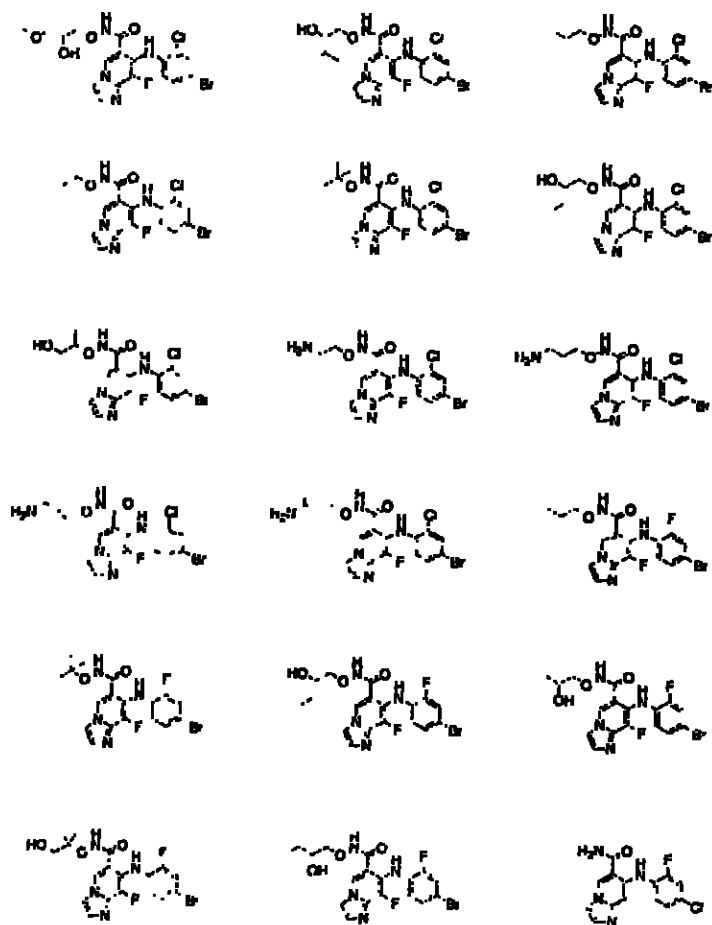


FIG. 19D

282
284

23/25

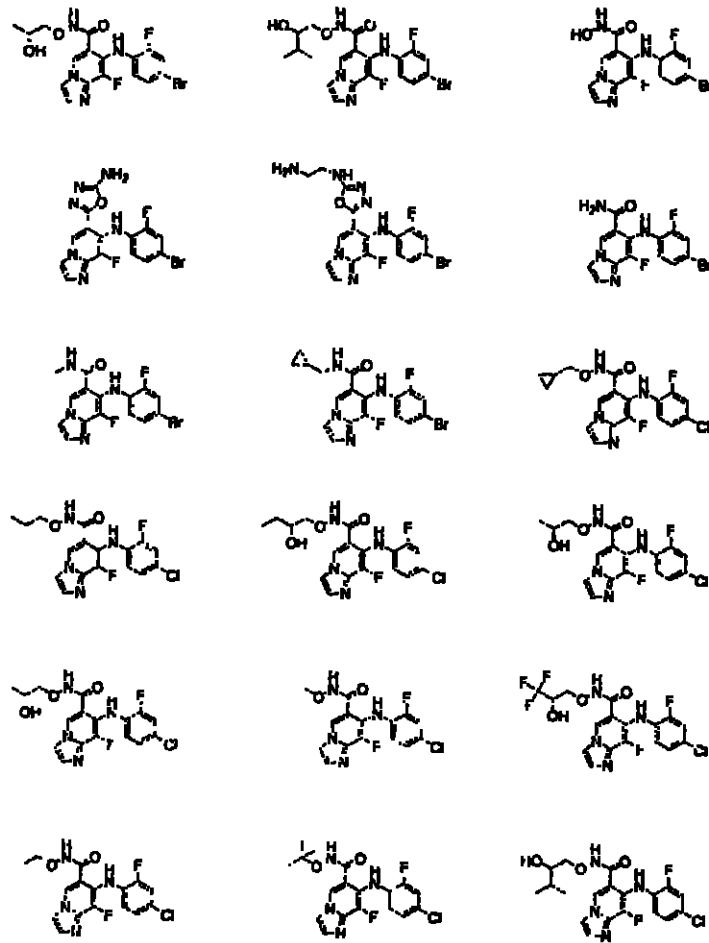


FIG. 19E

283
283

24/25

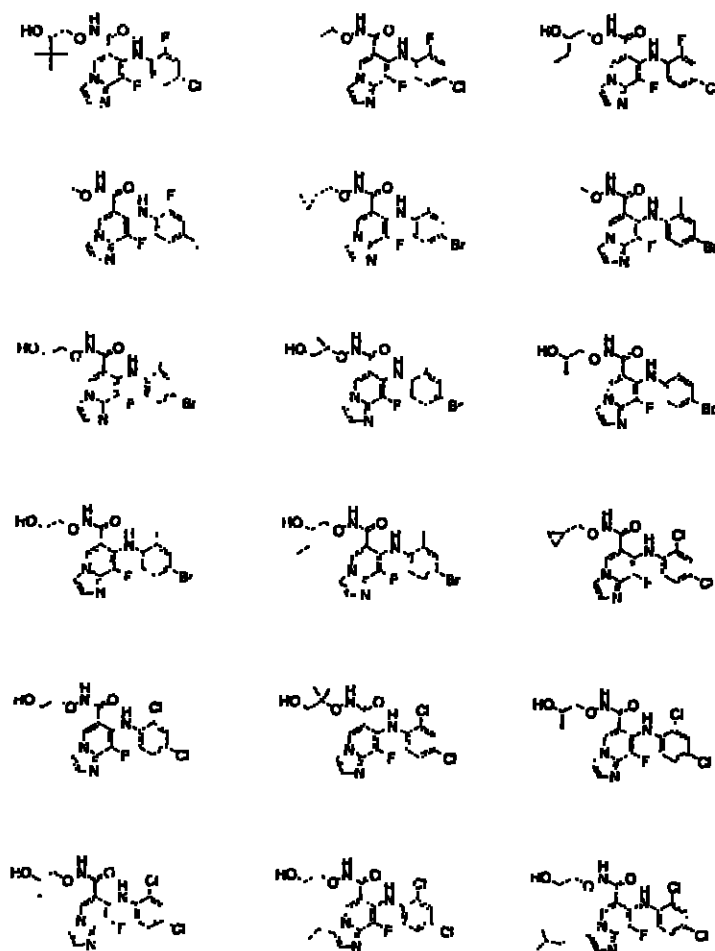


FIG. 19F

284
286

23/23

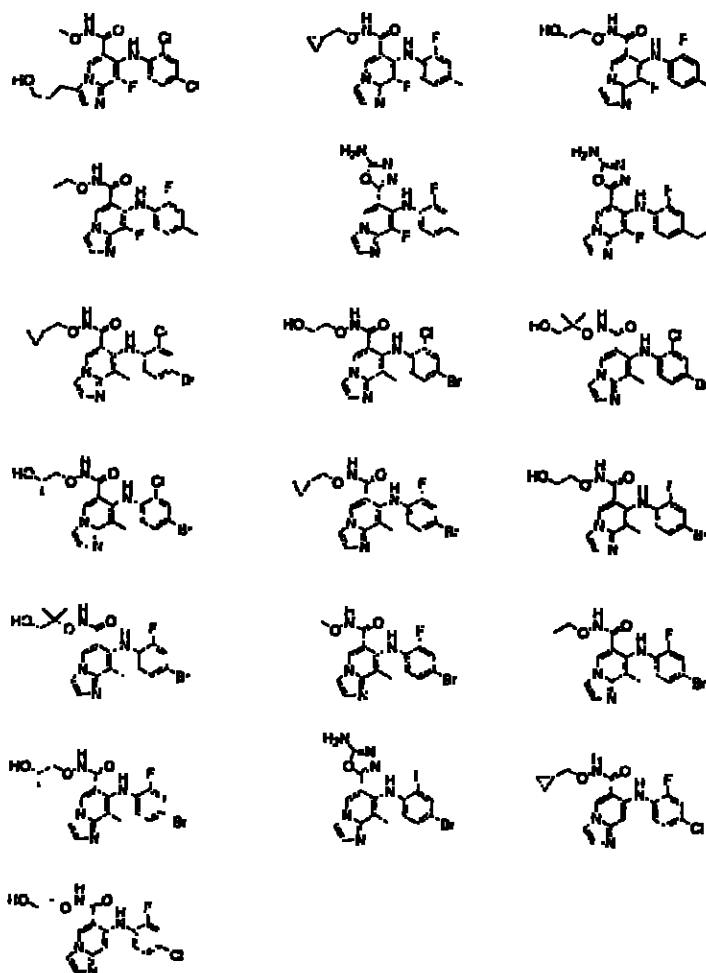


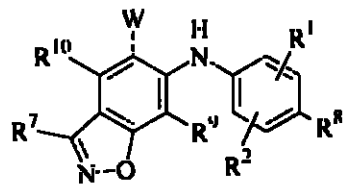
FIG. 19G

285
287

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: 30-03-2006 (30) Prioridad SI (31) No. Prioridad 10/654.580 10/929.295 (32) Fecha 03/09/2003 30/08/2004 (33) Pais E.U. E.U.		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) ARRAY BIOPHARMA, INC. (72) Inventor(es) WALLACE, Eli, HURLEY, Brian, YANG, Hoon, Woon. LYSSIKATOS, Joseph, MARLOW, Allison, L BLAKE, Jim. (74) Apoderado: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Septiembre 01/2004 No. de solicitud PCT/US2004/028849		(87) Publicación internacional Fecha: Marzo 17/2005 N° publicación: Wo 2005/023759 A2	
(54) Título: INHIBIDORES HERETOCÍCLICOS DE MEK Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS.			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula (I)



I

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R₁, R₂, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ son, de modo independiente, hidrógeno, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -OR₃, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄SO₂R₆, -SO₂NR₃R₄, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -NR₃R₄, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -S(O)_j(CR₄R₅)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, -O(CR₄R₅)_m-arilo, -NR₄(CR₄R₅)_m-arilo, -O(CR₄R₅)_m-heteroarilo,

286
288

-NR₄(CR₄R₅)_m-heteroarilo, -O(CR₄R₅)_m-heterociclilo
 -NR₄(CR₄R₅)_m-heterociclilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR₄SO₂R₆, -SO₂NR₃R₄, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -OC(O)R₃, -NR₄C(O)OR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -OR₃, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R₃ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR'SO₂R''', -SO₂NR'R'', -C(O)R', C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR''', -NR'C(O)R'', -C(O)NR'R'', -SR', -S(O)R''', -SO₂R''', -NR'R'', -NR'C(O)NR'R''', -NR'C(NCN)NR'R''', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo,

o R₃ y R₄ juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos carbocíclico, heteroarilo

287
294

o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R' , R'' y R''' son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo y R'''' es alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilalquilo, o dos de R' , R'' , R''' o R'''' juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde cualquiera de dichos anillos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo, anillos carbocíclicos, anillos heteroarilo o anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

R_4 y R_5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C1-C6, o R_4 y R_5 juntos, con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico, heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclicos, heteroarilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR'SO_2R''''$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R''''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'C(O)OR''''$, $-NR'C(O)R''$, $-C(O)NR'R''$, $-SO_2R''''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)NR''R'''$, $-NR'C(NCN)NR''R'''$, $-OR'$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

288
296

R₆ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, en donde cualquiera de dichas porciones alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de oxo, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR'SO₂R''', -SO₂NR'R'', -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR''', -NR'C(O)R'', -C(O)NR'R'', -SO₂R''', -NR'R', -NR'C(O)NR''R''', -NR'C(NCN)NR''R''', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

W es heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C(O)NR₄OR₃, -C(O)R₄OR₃, -C(O)(cicloalquilo C₃-C₁₀), -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo) y CR₃OR₃ en donde cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR₃, -C(O)NR₃R₄, -C(O)NR₄OR₃, -C(O)R₄OR₃, -C(O)(cicloalquilo C₃-C₁₀), -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo) y -C(O)(heterociclilo), CR₃OR₃ están opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de -NR₃R₄, -OR₃, -R₂, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀, en donde cualquiera de dichos alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀ están opcionalmente sustituidos con 1 o varios grupos seleccionados, de modo independiente, de -NR₃R₄ y -OR₃;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

j es 0, 1 o 2.

F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal
Technologies S.A.
Sede: Av. 10 de Agosto 1000, Montevideo

201

Expediente No		06031335	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene disquete



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (☒)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ☒		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ☒		()	()
-Descripción de la invención. ☒		()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes. ☒		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ☒		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

marzo 30 de 2006.