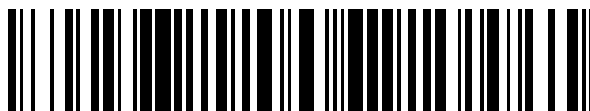


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 628**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2010 E 10771491 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2496575**

54 Título: **Derivados de sulfonamida heterocíclica útiles como inhibidores de MEK**

30 Prioridad:

04.11.2009 IN CH26782009

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

22.08.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOCK, MARK G.;
CHIKKANNA, DINESH;
MCCARTHY, CLIVE;
MOEBITZ, HENRIK y
PANDIT, CHETAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 487 628 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfonamida heterocíclica útiles como inhibidores de MEK

5 Campo de la invención

La invención se refiere a compuestos de sulfonamida heterocíclica y a composiciones farmacéuticas de los mismos, en particular a compuestos de sulfonamida heterocíclica que son inhibidores específicos de la actividad cinasa de MEK. La invención también se refiere al uso de los compuestos y composiciones de los mismos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas como cáncer e inflamación.

Antecedentes

Las enfermedades hiperproliferativas como cáncer e inflamación están recibiendo mucha atención por parte de la comunidad científica y hay un fuerte deseo de descubrir compuestos que proporcionen beneficios terapéuticos con respecto al tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Con respecto a esto, se han realizado esfuerzos por identificar y seleccionar como diana mecanismos específicos que desempeñan un papel en la proliferación de enfermedades.

Una diana de interés es la sobreactivación de la cascada de proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) que se sabe que desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación celular. Esta ruta puede activarse cuando un factor de crecimiento se une a su tirosina cinasa receptora. Esta interacción promueve la asociación de RAS con RAF e inicia una cascada de fosforilación de MEK (MAP cinasa) a ERK. Se sabe que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. MEK es una diana terapéutica atractiva porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas, ERK1 y ERK2. Se ha encontrado la activación constitutiva de MEK/ERK en muestras de tumor primario de páncreas, colon, pulmón, pulmón, riñón y ovario.

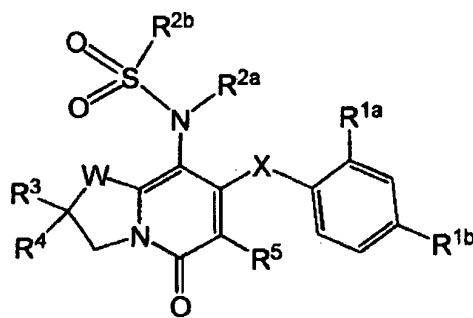
La fosforilación de MEK parece aumentar su afinidad y su actividad catalítica hacia ERK así como su afinidad por ATP. Esta invención describe compuestos que inhiben la actividad MEK mediante la modulación de la unión a ATP, la asociación de MEK con ERK mediante mecanismos que son competitivos y/o alostéricos y/o no competitivos.

La activación de MEK se ha demostrado en muchos modelos de enfermedad, sugiriendo por tanto que la inhibición de MEK podría tener posibles beneficios terapéuticos en diversas enfermedades tales como el dolor (véase, por ejemplo, Evidence of efficacy in pain models descrito en J. Neurosci. 22:478, 2002; Acta Pharmacol Sin. 26:789 2005; Expert Opin Ther Targets. 9:699, 2005; y Mol. Pain. 2:2, 2006); accidente cerebrovascular (véase, por ejemplo, Evidence of efficacy in stroke models significant neuroprotection against ischemic brain injury by inhibition of the MEK descrito en J. Pharmacol. Exp. Ther. 304:172, 2003; y Brain Res. 996:55, 2004); diabetes (véase, por ejemplo, Evidence in diabetic complications descrito en Am. J. Physiol. Renal. 286, F120 2004); inflamación (véase por ejemplo, Evidence of efficacy in inflammation models descrito en Biochem Biophys. Res. Com. 268:647, 2000); y artritis (véase, por ejemplo, Evidence of efficacy in experimental osteoarthritis and arthritis tal como se describe en J. Clin. Invest. 11B:163. 2006). El documento WO2010/121646 describe compuestos heterocíclicos como inhibidores de MEK para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. El documento WO 2009/064675 se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir la proteína cinasa activada por mitógeno 1 y 2. El documento WO 2008/089459 se refiere compuestos inhibidores de MEK para tratar trastornos hiperproliferativos.

Aunque se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un posible beneficio terapéutico en varios estudios, todavía sigue habiendo una necesidad de encontrar compuestos que tengan aplicación comercial.

50 Sumario

La invención proporciona un compuesto de sulfonamida de fórmula (IA)



(IA)

en la que

5 X es $-N(R^6)-$, donde R^6 es H o alquilo (C₁-C₆);

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente de hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), halógeno, alquil (C₁-C₆)-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)-O-alquilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, alquil (C₁-C₆)-NH-C(O)-, di(alquil (C₁-C₆))N-C(O)-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(alquil (C₁-C₆))-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-N(alquil (C₁-C₆))-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-S(O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, NH₂-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂- y di(alquil (C₁-C₆))N-SO₂-, donde cada uno de dichos restos alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente

15 de halógeno, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N- o ciano;

15 R^{2a} es H o alquilo C₁₋₆;

R^{2b} es un resto químico seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), NR¹⁰R¹², cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en los que dicho resto químico está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, HC(O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, HC(O)-N-alquil (C₁-C₆)-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(alquil (C₁-C₆))-, cicloalquilo monocíclico o heterocicloalquilo monocíclico, donde dicho cicloalquilo y dicho heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, haloalquilo C₁₋₆, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, HC(O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, HC(O)-N-alquil (C₁-C₆)- o alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(alquil (C₁-C₆))-;

30 W es NR²², O o S;

30 R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, hidroxiloalquilo (C₁-C₆) o alcoxilo (C₁-C₆);

35 R^5 es H, halógeno, alquilo (C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₃) sustituido con halo;

R^{10} y R^{12} son cada uno independientemente H o un resto químico seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-C(O)-, alcoxilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₄), arilo (C₆-C₁₄), cicloheteroalquilo de 4 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada uno de dichos restos químicos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente

40 de halógeno, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquil (C₁-C₆))amino o ciano; y

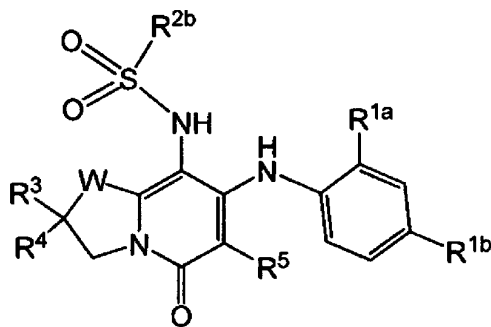
R^{22} es H o un resto químico seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, aril-alquil (C₁-C₆)-, arilalquil (C₁-C₆)-, o diaril-alquil (C₁-C₆)-, donde cada uno de dichos restos químicos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), halógeno, alquil (C₁-C₆)-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)-O-alquilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, alquil (C₁-C₆)-NH-C(O)-, di(alquil (C₁-C₆))N-C(O)-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(alquil (C₁-C₆))-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-N(alquil (C₁-C₆))-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-S(O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, NH₂-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂- y di(alquil (C₁-C₆))N-SO₂-, donde cada uno de dichos restos alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N- o ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Cuando W es NR²², entonces R²² es preferiblemente H, alquilo (C₁-C₆) (por ejemplo, metilo, etilo o propilo), alquenilo (C₂-C₆) (etenilo), alquinilo (C₂-C₆) (por ejemplo, etinilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), arilo (por ejemplo, fenilo), heterocicloalquilo (por ejemplo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano o morfolinilo), aril-alquileo (C₁-C₆) (por ejemplo, fenil-CH₂-, fenil-CH₂-CH₂- o fenil-CH₂-CH₂-CH₂-), alquil (C₁-C₆)-aril-,
 10 (por ejemplo, toliilo), diaril-alquileo (C₁-C₆) (por ejemplo, difenil-CH-); en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquileo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de la lista 1. Más preferiblemente, R²² es H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en los que dicho metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, bencilo o fenetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista 1.
 Incluso más preferido, R²² es H, metilo, etilo, fenilo, bencilo o fenetilo, en los que dicho metilo, etilo, fenilo, bencilo o fenetilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de la lista 1. En una realización, R²² es H o bencilo. Lo más preferiblemente, R²² es H.

15 Preferiblemente, R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, metilo o etilo. Más preferiblemente, uno de R³ y R⁴ es H, y el otro es metilo. Lo más preferiblemente, tanto R³ como R⁴ son H.

20 Preferiblemente, R⁵ es H, halógeno (preferiblemente, fluoro o cloro), alquilo (C₁-C₃) (preferiblemente, metilo) o alquilo (C₁-C₃) sustituido con halo (preferiblemente, trifluorometilo). Más preferiblemente, R⁵ es fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo. Lo más preferiblemente, R⁵ es metilo.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IB)



(IB)

25 en la que

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), halógeno, amino o alquil (C₁-C₆)-NH-;

30 R^{2b} es

(i) cicloalquilo de 3 a 6 miembros, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆), en los que dicho alquilo (C₁-C₃), dicho alquenilo (C₂-C₆) y dicho alquinilo (C₂-C₆) están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 hidroxilos,

35 (ii) alquilo (C₁-C₆) sustituido con un cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, donde dicho alquilo sustituido está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-,
 40 alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di-(alquil (C₁-C₆))-N- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-,

(iii) alquenilo (C₂-C₆) sustituido con un cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, donde dicho alquenilo sustituido está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-,
 45 alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di-(alquil (C₁-C₆))-N- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-,

(iv) alquinilo (C₂-C₆) sustituido con un cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, donde dicho alquinilo sustituido está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-,
 50 alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di-(alquil (C₁-C₆))-N- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, o

(v) di(alquil (C₁-C₆))amina;

R³ es H;

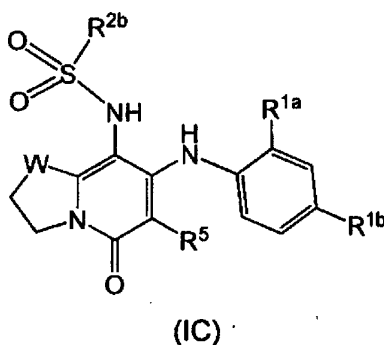
5 R⁴ es H o metilo;

W es NR²², O o S, donde R²² es H, metilo, etilo, fenilo, bencilo o fenetilo;

10 R⁵ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₃), o alquilo (C₁-C₃) sustituido con halo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferiblemente, R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente halógeno.

15 Aún en otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IC)



en la que

20 R^{1a} es F;

R^{1b} es Br o I;

25 R^{2b} es

(i) cicloalquilo de 3 a 6 miembros, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo (C₁-C₆), en los que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 hidroxilos,

30 (ii) alquilo (C₁-C₆), donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con oxetaniilo o de 1 a 3 hidroxilos, o

(iii) -N(CH₃)₂;

W es O, S o N(R²²), donde R²² es H o bencilo; y

35 R⁵ es H, F, Cl, CH₃ o CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto de esta realización, W es O. En otro aspecto de esta realización, W es S. Aún en otro aspecto de esta

40 realización, W es N(R²²), preferiblemente R²² es H.

Los compuestos representativos adecuados donde W es O incluyen:

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido
45 ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-
hidroximetil-ciclopropanosulfónico;

50 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2-hidroxi-
etil)-ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2,3-
dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;

55 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-

hidroximetil-ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((3-hidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico;

3-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)ciclobutano-1-sulfonamida;

N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-1-(3-metiloxetan-3-il)metanosulfonamida;

N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-2-(oxetan-3-il)etanosulfonamida; y

N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butano-1-sulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos representativos adecuados donde W es S incluyen:

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridinil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanosulfónico;

N-[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-dimetilaminosulfonamida;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopentanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico; y

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos representativos adecuados donde W es NH incluyen:

[7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

[7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico; y

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado de fórmula general C_nH_{2n+1} . El grupo alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). De manera similar, la parte de alquilo (es decir, el resto alquilo) de un alcoxilo, alquilamino, dialquilamino, acilo (es decir, alquil-C(O)-), alquilamido (es decir, alquil-C(O)-NH-, alquil-C(O)-N(alquil)(H)-), alquiltio (es decir, alquil-S-), alquilsulfino (es decir, alquil-S(O)-), alquilsulfonilo (es decir, alquil-S(O)₂-), alquilsulfamilo (alquil-NH-SO₂-), alquilsulfonamido (alquil-SO₂-NH-), etc. tienen las mismas definiciones anteriores. Cuando se indique como que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (generalmente, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes de halógeno tales como percloro o perfluoroalquilos). "Alquilo sustituido con halo" se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos una sustitución de halógeno.

El término "alqueno" se refiere a un resto alquilo que contiene al menos una insaturación en el grupo alquilo. El grupo alqueno puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, vinilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo y similares.

El término "alquileo" se refiere a un resto alquilo donde el resto contiene dos sitios de unión. El grupo alquileo puede ser lineal (por ejemplo, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, o ramificado (por ejemplo, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, etc.). Los restos alquileo adecuados son los mismos que los descritos anteriormente para alquilo excepto que tienen dos sitios de unión en lugar de sólo uno.

El término "alqueno" se refiere a un resto alqueno que contiene dos sitios de unión. Por ejemplo, $-CH_2-CH=CHCH_2-$. Restos alqueno adecuados son los mismos que los descritos anteriormente para alqueno excepto que tienen dos sitios de unión en lugar de sólo uno.

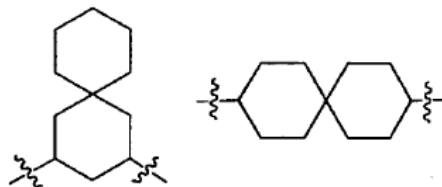
El término "arilo" se refiere a restos aromáticos que tienen un sistema de único anillo (por ejemplo, fenilo) o de anillos condensados (por ejemplo, naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.). A grupo arilo típico es/son un anillo(s) carbocíclico(s) aromático(s) de 6 a 14 miembros. Un sistema de anillos aromáticos condensados también puede incluir un fenilo condensado a un cicloalquilo parcial o completamente saturado. Por ejemplo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1,2-dihidronaftalenilo, 2,3-dihidronaftalenilo, 9,10-dihidroantraceno, fluorenilo y similares. Un arilo preferido es fenilo.

El término "arileno" se refiere a un resto aromático carbocíclico que tiene dos sitios de unión. Los arilenos adecuados incluyen aquellos grupos descritos anteriormente para un resto arilo excepto que tienen dos sitios de unión en lugar de uno. Por ejemplo, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,3-naftileno, 1,4-naftileno, 1,5-naftileno, 1,6-naftileno, 1,7-naftileno, 2,3-naftileno, 2,4-naftileno, 2,5-naftileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno, 3,4-naftileno, 3,5-naftileno, 3,6-naftileno, 3,7-naftileno, etc. Los dos sitios de unión en el sistema de arilenos condensados pueden estar en el mismo anillo o en anillos diferentes. Un arileno preferido es fenileno.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo parcial o completamente saturado" se refiere a un anillo carbocíclico que está completamente hidrogenado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.) o parcialmente hidrogenado (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopenta-1,3-dienilo, ciclohexenilo, ciclohexa-1,3-dienilo, ciclohexa-1,4-dienilo, etc.). A menos que se especifique otra cosa, el anillo carbocíclico puede ser un único anillo (tal como se describió anteriormente), un anillo bicíclico (por ejemplo, octahidropentaleno, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.1.1]hex-2-enilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-enilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dienilo, etc.) o un anillo espiral (por ejemplo, espiro[2.2]pentano, etc.) y similares.

El término "cicloalquileo" o "cicloalquileo parcial o completamente saturado" se refiere a un anillo carbocíclico que o bien no tiene insaturación en el anillo (completamente hidrogenado) o bien tiene al menos una insaturación (parcialmente hidrogenado) sin ser aromático y contiene dos sitios de unión. Los sistemas de anillos adecuados incluyen los descritos anteriormente para un cicloalquilo parcial o completamente saturado excepto que tienen dos sitios de unión en lugar de uno. Por ejemplo, 1,2-ciclopropilo, 1,2-cicloprop-1-enilo, 1,2-ciclobutilo, 1,3-ciclobutilo, 1,2-ciclobut-1-enilo, 3,4-ciclobut-1-enilo, 3,5-ciclopent-1-enilo, 1,4-ciclopenta-1,3-dienilo, 1,5-ciclopenta-1,3-dienilo, 1,2-ciclopenta-1,3-dienilo, 1,3-ciclopenta-1,3-dienilo, etc. A menos que se especifique otra cosa, el anillo carbocíclico

puede ser un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo en espiral donde los dos sitios de unión en el anillo bicíclico y en el anillo en espiral pueden estar en el mismo anillo o en anillos diferentes. Véase, por ejemplo, la siguiente ilustración.



Mismo anillo

Anillos diferentes

5 El término "heterociclo" o "heterociclo parcial o completamente saturado" se refiere a un anillo no aromático que está o bien parcialmente o bien completamente hidrogenado y puede existir como un único anillo, un anillo bicíclico (incluyendo anillos condensados) o un anillo en espiral. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 12 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos) seleccionados independientemente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, 1H-dihidroimidazolilo, hexahidropirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienilo 1,1-dióxido, oxazolidinilo, tiazolidinilo, octahidropirrol[3,2-b]pirrolilo y similares. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está condensado a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo y similares). Los ejemplos de anillos en espiral incluyen 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 3-azaespiro[5.5]undecanilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecanilo y similares.

10 El término "heteroarilo" se refiere a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro de un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, 1H-benzo[d][1,2,3]tiazolilo y similares.). El resto heteroaromático puede consistir en un sistema de único anillo o de anillos condensados. Un anillo de heteroarilo único típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y un sistema de anillos de heteroarilo condensados es un sistema de anillos de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. El sistema de anillos de heteroarilo condensados puede consistir en dos anillos de heteroarilo condensados entre sí o un heteroarilo condensado a un arilo (generalmente, fenilo).

15 El término "heteroarileno" se refiere a un heteroarilo que tiene dos sitios de unión en lugar de uno. Los grupos heteroarileno adecuados incluyen los descritos anteriormente para heteroarilo que tienen dos sitios de unión en lugar de uno.

20 A menos que se especifique otra cosa, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC), y a sales de los mismos, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio), así como restos formados de manera inherente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

25 Descripción detallada

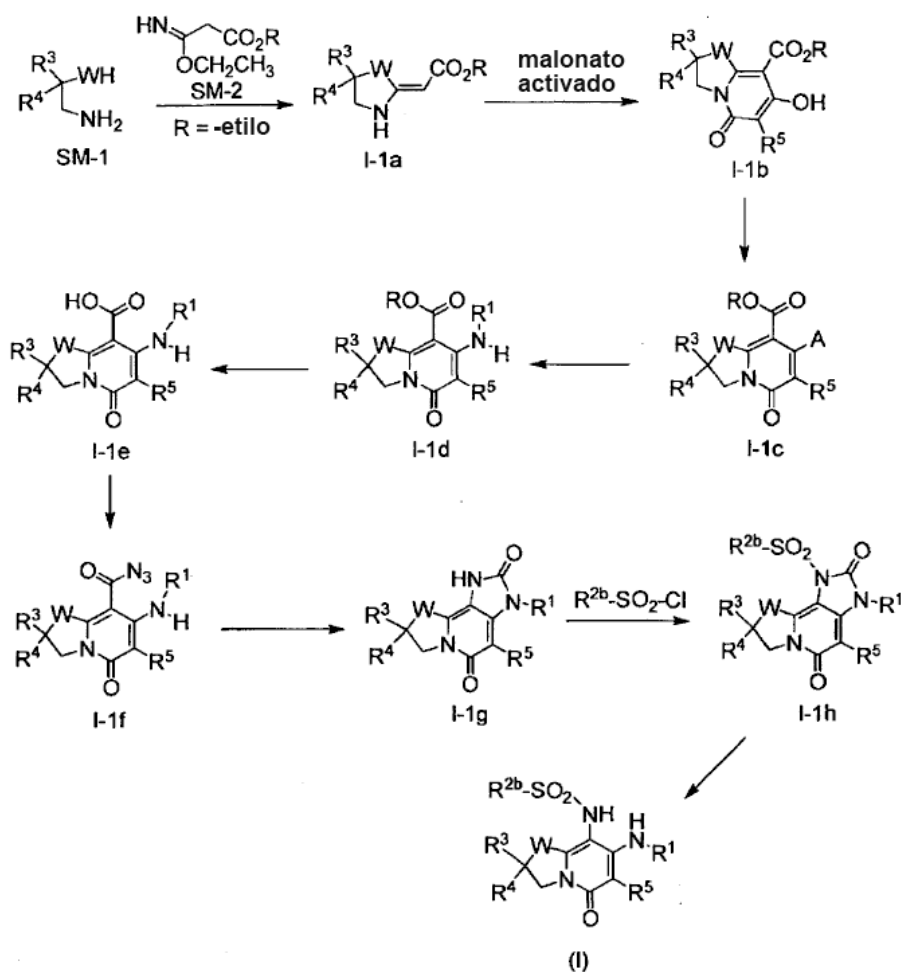
La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, estados y/o trastornos modulados por la inhibición de la actividad cinasa de MEK.

30 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas de síntesis que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles en general de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados mediante métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea de Beilstein)).

35 La invención proporciona, en otro aspecto, un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IA), (IB) y (IC).

Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación proporcionan posibles rutas para sintetizar los compuestos de la presente invención así como los productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se comentan a continuación, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta descripción usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

El esquema 1 a continuación ilustra cómo podrían prepararse los compuestos de la presente invención ((1A), (1B), y (1C), donde R¹ representa el fenilo disustituido).



Esquema 1

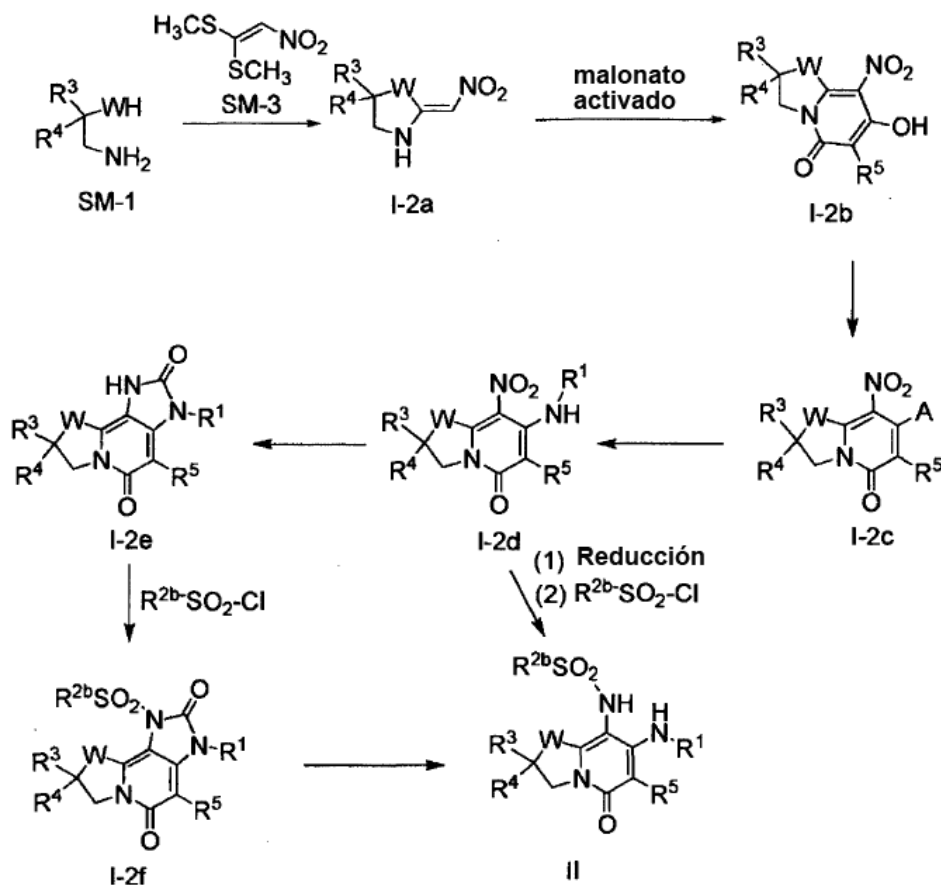
Puede prepararse el producto intermedio (I-1a) a partir de la amina deseada (SM-1) sometiendo a reflujo con clorhidrato de etoxicarboniletanimidato de etilo (SM-2, donde R = etilo) en un disolvente prótico adecuado (por ejemplo, etanol). Puede convertirse entonces el producto intermedio resultante (I-1a) en el producto intermedio (I-1b) sometiendo a reflujo con un malonato activado (por ejemplo, éster bis-(2,4,6-tricloro-fenílico) del ácido malónico) en un disolvente no prótico (por ejemplo, xileno). Se introduce entonces el grupo saliente A en el producto intermedio (I-1b) para formar el producto intermedio (I-1c) tratando el producto intermedio (I-1b) con un agente de halogenación (por ejemplo, oxibromuro de fósforo) o bien puro o bien en un disolvente no prótico adecuado (por ejemplo, tolueno) a temperaturas que oscilan entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 140°C. Alternativamente, puede hacerse reaccionar el producto intermedio (I-1b) con fluoruro de nonafluorobutanilosulfonilo en presencia de una base adecuada (por ejemplo, diisopropiletilamina) y un catalizador (por ejemplo, N,N-dimetil-4-aminopiridina) en un disolvente no prótico (por ejemplo, diclorometano) a aproximadamente temperatura ambiente, o con N-feniltrifluorometanosulfonimida en presencia de una base adecuada (por ejemplo, diisopropiletilamina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano) a temperaturas que oscilan entre aproximadamente temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Alternativamente, puede tratarse el producto intermedio (I-1b) con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base (por ejemplo, piridina) en

un disolvente no prótico (diclorometano) a temperaturas que oscilan entre aproximadamente - 20°C y temperatura ambiente.

5 Puede prepararse el producto intermedio (I-1d) a partir del producto intermedio (I-1c) haciéndolo reaccionar con una anilina apropiada (R^{2b} -NH) usando condiciones de acoplamiento de C-N de Buchwald-Hartwig. Pueden llevarse a cabo las reacciones de Buchwald-Hartwig en presencia de un catalizador (por ejemplo, tris(dibencilidina)acetato de paladio (0) o acetato de paladio), una base (por ejemplo, fosfato de potasio, terc-butóxido de sodio, 1,8-diazobicyclo-[5.4.1]undec-7-eno o carbonato de cesio) y un ligando (por ejemplo, 9,9'-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)-xanteno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1-1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-(dimetoxi)bifenilo o tributilfosfina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano) a una temperatura que oscila entre aproximadamente temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, o bajo irradiación de microondas a una temperatura que oscila entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 150°C. Puede prepararse entonces el producto intermedio (I-1e) a partir del producto intermedio (I-1d) haciéndolo reaccionar con una base fuerte (por ejemplo, hidróxido de sodio) en un disolvente prótico (por ejemplo, etanol o metanol) a una temperatura que oscila entre aproximadamente temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Puede prepararse el producto intermedio azida de acilo (I-1f) a partir del producto intermedio (I-1e) a través del haluro de ácido (por ejemplo, tratamiento con un cloruro de ácido usando condiciones convencionales) seguido por tratamiento con azida de sodio o azida de difenilfosforilo (DPPA) en presencia de una amina (por ejemplo, trietilamina) en un disolvente no prótico (por ejemplo, DMF). Puede transformarse entonces el producto intermedio (I-1f) a través de la transposición de Curtius para dar el producto intermedio (I-1g).

25 Puede introducirse el grupo R^{2b} -sulfonilo en el producto intermedio (I-1g) para formar el producto intermedio (I-1h) tratando con cloruro de sulfonilo deseado (R^{2b} -SO₂-Cl) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina). Entonces se prepara el compuesto final (I) hidrolizando el producto intermedio (I-1h). Por ejemplo, se calienta el producto intermedio (I-1h) en presencia de una base fuerte (por ejemplo, hidróxido de sodio) en un disolvente prótico acuoso (por ejemplo, etanol/agua).

30 El esquema 2 a continuación proporciona un procedimiento alternativo para preparar los compuestos de la presente invención ((1A), (1 B), y (1C), donde R^1 representa el fenilo disustituido).



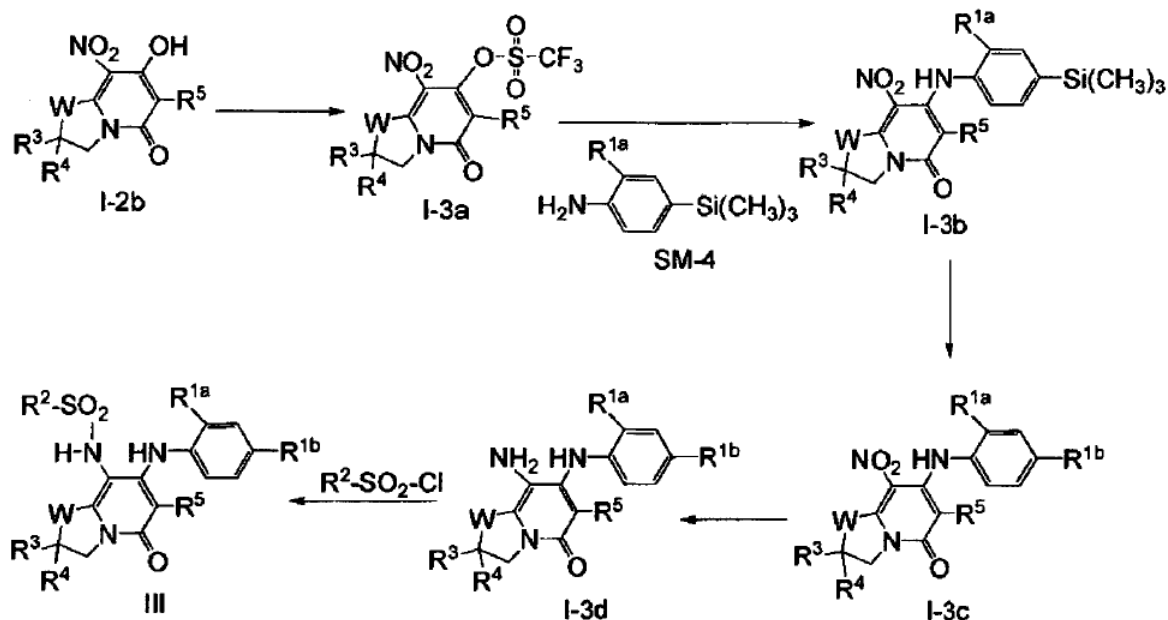
Esquema 2

Puede prepararse el producto intermedio (I-2a) a partir de la amina deseada (SM-1) tratando con cantidades equimolares de 1,1-bis(alquiltio)-2-nitroetileno en un disolvente polar (por ejemplo, metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos) a temperaturas hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Puede usarse en la reacción un aceptor de protones (por ejemplo, NaOH, carbonato de sodio o trietilamina). Entonces puede prepararse el producto intermedio (I-2b) usando condiciones análogas a las descritas en el esquema I anterior para la preparación del producto intermedio (I-1b). De manera similar, pueden prepararse los productos intermedios (I-2c) y (I-2d) usando las condiciones descritas anteriormente en el esquema I para la preparación de los productos intermedios (I-1c) y (I-1d), respectivamente. Alternativamente, también puede prepararse el producto intermedio (I-2d) a partir del producto intermedio (I-2c) usando condiciones de reducción convencionales. Por ejemplo, tratamiento con Fe/NH₄Cl en un disolvente (por ejemplo, THF) seguido por reacción con trifosgeno en un disolvente no prótico (por ejemplo, DMF).

Puede convertirse el producto intermedio (I-2d) directamente en un compuesto de la presente invención (II) usando condiciones de reducción convencionales, bien conocidas por los expertos en la técnica, seguido por tratamiento con el cloruro de sulfonilo deseado (R^{2b}-SO₂-Cl) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropililamina o piridina).

Alternativamente, puede reducirse en primer lugar el grupo nitro del producto intermedio (I-2d) para dar un grupo amino seguido por tratamiento con N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o trifosgeno en presencia de trietilamina (TEA) para producir el producto intermedio de imidazolona (I-2e). Entonces puede hacerse reaccionar el producto intermedio (I-2e) con el cloruro de sulfonilo deseado (R^{2b}-SO₂-Cl) en un disolvente adecuado (por ejemplo, piridina o DMF) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropililamina o piridina) para producir el producto intermedio de sulfonamida (I-2f). Entonces puede producirse el producto final (II) usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente en el esquema I. Por ejemplo, se calienta producto intermedio (I-2f) en presencia de una base fuerte (por ejemplo, hidróxido de sodio) en un disolvente prótico acuoso (por ejemplo, etanol/agua).

El esquema 3 a continuación ilustra la preparación de compuestos de fórmula (IA), donde X es -N(R⁶)-, en el que R⁶ es H (denominado en el esquema 3 (III)). Cuando R³ y R⁴ son ambos H, entonces el esquema 3 también ilustra cómo podrían prepararse compuestos de fórmula (IB) y (IC).



Esquema 3

El grupo OH del producto intermedio (I-2b) puede convertirse en un éster triflico mediante reacción con anhídrido triflico en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina). Entonces puede hacerse reaccionar el producto intermedio resultante (I-3a) con una arilamina deseada (SM-4) usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, condiciones de Buchwald-Hartwig) para formar el producto intermedio (I-3b). Las condiciones preferidas de las reacciones de Buchwald-Hartwig incluyen hacer reaccionar el producto intermedio (I-3a) y la amina deseada (SM-4) en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd(OAc)₂), una base (por ejemplo, carbonato de cesio) y un ligando (por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP)), en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano).

Entonces se sustituye el grupo trimetilsililo del producto intermedio (I-3b) con el sustituyente deseado usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo trimetilsililo puede sustituirse por yoduro haciendo reaccionar el producto intermedio (I-3b) con monoclóruo de yodo y tetrafluoroborato de plata en DCM seco bajo una atmósfera inerte a temperaturas reducidas (por ejemplo, de aproximadamente -50°C.) Entonces puede prepararse el producto intermedio (I-3d) a partir del producto intermedio (I-3c) reduciendo el grupo nitro usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, puede tratarse el producto intermedio (I-3c) con un agente reductor (por ejemplo, ditionita de sodio o cloruro estannoso) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico). Entonces puede prepararse el compuesto final (III) usando procedimientos análogos a los descritos en los esquemas 1 y 2. Por ejemplo, se hace reaccionar el producto intermedio (I-3d) con el cloruro de sulfonilo deseado (R^2-SO_2-Cl) en un disolvente adecuado (por ejemplo, piridina o DMF) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina o piridina).

Los compuestos y productos intermedios descritos en los esquemas anteriores pueden aislarse *per se* o como sus sales correspondientes. Por ejemplo, muchos de los compuestos representados por las fórmulas (IA), (IB) y (IC) pueden formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (IA), (IB) o (IC) incluyen las de ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, hidroxiaácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, hidroxiaácidos aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC) mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC) que contienen grupos ácido, por ejemplo grupos carboxilo, también pueden formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como las bien conocidas en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales de metales, particularmente sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o bases heterocíclicas o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC) mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y como tales pueden existir en diferentes formas isoméricas. Tal como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la disposición y configuración de los átomos. También tal como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluyen isómeros geométricos. Se entiende que puede unirse un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

"Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante o bien R o bien S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrorrotatoria o levorrotatoria) en la que roten el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más ejes o centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

A menos que se especifique otra cosa, los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos de tales posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de productos intermedios. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Los compuestos de la invención que contienen grupos que pueden actuar como donadores y/o aceptores para

puentes de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos de la presente invención mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o poner en contacto en disolución compuestos de la presente invención con el formador de co-cristales en condiciones de cristalización y aislar los co-cristales formados de ese modo. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos se sustituyen por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o necesidades de dosificación reducidas, y por tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en las secciones de ejemplos y preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque ambas formas solvatadas y no solvatadas. Para los fines de la presente invención, los solvatos (incluyendo los hidratos) se consideran composiciones farmacéuticas, por ejemplo, un compuesto de fórmula (IA), (IB) o (IC) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con un excipiente, en el que el excipiente es un disolvente.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los excipientes adecuados incluyen en general aglutinantes, anti-adherentes, disgregantes, cargas, diluyentes, aromas, colorantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcorantes o combinación/combinaciones de los mismos.

Se prepara una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros con hinchables y/o solubles en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el fin para el que está aplicándose el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan en general basándose en disolventes que los expertos en la técnica reconocen como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos que se sabe que proporcionan una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o que ayudan en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes. El compuesto de la presente invención se formula normalmente para dar formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para facilitar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

La composición se formula en general para dar diversas formas farmacéuticas seleccionadas de un grupo que comprende comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, pomada, parche, gel, loción, dentífrico, cápsula, emulsión, cremas, aerosol, gotas, polvos o gránulos dispersables, emulsión en cápsulas

de gelatina dura o blanda, jarabes y elixires.

La composición farmacéutica (o formulación) para su aplicación puede envasarse en una variedad de formas dependiendo del método usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para su distribución incluye un
 5 recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para evitar el acceso imprudente al contenido del envase. Además, el
 10 recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Los compuestos de la presente invención son útiles como tratamientos tanto profilácticos como terapéuticos para enfermedades o estados relacionados con la hiperactividad de MEK, así como para enfermedades o estados
 15 modulados por la ruta de Raf/Ras/Mek.

Por tanto, como aspecto adicional, la invención se refiere a un uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o estado relacionado con la hiperactividad de MEK, o una enfermedad o estado modulado por la cascada de MEK, que comprende la administración de una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de fórmula
 20 (IA), (IB) o (IC), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como aspecto adicional, la invención se refiere a un uso en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades proliferativas, tales como cáncer, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de cánceres incluyen pero no se limitan a: angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma, teratoma; carcinoma broncogénico, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas no diferenciadas, carcinoma de células grandes no diferenciadas, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, carcinoma esofágico de células escamosas, leiomioma, leiomioma, adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, vipoma, tumores carcinoides de estómago e intestino delgado, adenocarcinoma, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, tumor de Wilm [nefroblastoma, leucemia, carcinoma de células escamosas de vejiga y uretra, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma de células intersticiales, fibroadenoma, tumores adenomatosos, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma, tumor maligno de células gigantes, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes, osteoma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos, neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, carcinoma endometrial, carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral, carcinoma de ovarios, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, melanoma), carcinoma de células claras de vagina, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), carcinoma de las trompas de Falopio, leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma maligno, melanoma maligno, carcinoma de células basales, lunares, nevos displásicos, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis y neuroblastoma.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades o estados relacionados con la hiperactividad de MEK. Por tanto, como aspecto adicional, la invención se refiere a un uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de: rechazo de xenoinjerto (trasplante de células, piel, miembro, órgano o médula ósea); osteoartritis; artritis reumatoide; fibrosis quística; complicaciones de la diabetes (incluyendo retinopatía diabética y nefropatía diabética); hepatomegalia; cardiomegalia; accidente cerebrovascular (tal como accidente cerebrovascular isquémico focal agudo e isquemia cerebral global); insuficiencia cardíaca; choque séptico; asma; trastorno pulmonar obstructivo crónico, enfermedad de Alzheimer; y dolor crónico o neuropático.

El término "dolor crónico" para los fines de la presente invención incluye, pero no se limita a, dolor idiopático y dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia o hipotiroidismo. El dolor crónico está asociado con numerosos estados incluyendo, pero sin limitarse a, inflamación y dolor posoperatorio.

Tal como se usa en el presente documento, el término "dolor neuropático" está asociado con numerosos estados que incluyen, pero no se limitan a, inflamación, dolor posoperatorio, dolor del miembro fantasma, dolor por quemadura, gota, neuralgia del trigémino, dolor herpético y posherpético agudo, causalgia, neuropatía diabética,

avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión tisular, amputación de miembro y lesión nerviosa entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

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

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

15 En determinados casos, puede ser ventajoso administrar el compuesto de la presente invención en combinación con al menos un agente farmacéutico (o terapéutico) adicional (por ejemplo, una terapia adyuvante o agente anticancerígeno usado normalmente en quimioterapia). El compuesto de la presente invención puede administrarse o bien simultáneamente con, o bien antes o después de, uno o más de otro(s) agente(s) terapéutico(s). Alternativamente, el compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, mediante una vía de administración igual o diferente, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica que el/los otros(s) agente(s).

20 Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse de manera simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de agentes quimioterápicos, por ejemplo inhibidores mitóticos tales como docetaxel (vendido con el nombre comercial Taxotere[®] por Sanofi-Aventis), taxano, un alcaloide de la vinca, paclitaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina, y otros agentes anticancerígenos, por ejemplo cisplatino, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4(1H,3H)-pirimidindiona (5FU), flutamida o gemcitabina.

25 Tales combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en terapia.

30 Un compuesto de la presente invención también puede usarse ventajosamente en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos, compuestos alquilantes, inhibidores de histona desacetilasa, tales como LBH589; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR, tales como RAD001; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que seleccionan como diana/disminuyen una actividad proteína o lípido cinasa y compuestos antiangiogénicos adicionales; compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de tumores malignos hematológicos; compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3, tal como PKC412; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilamino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics y AU922; temozolomida (TEMODAL); inhibidores de la proteína del huso cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de Glaxo-SmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K, tales como BEZ235; inhibidores de RAF, tales como RAF265; aglutinantes de EDG; compuestos antileucémicos, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterápicos. Adicional, alternativamente o además, pueden usarse en combinación con otros enfoques de tratamiento tumoral, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticosteroides, hormonas, o pueden usarse como radiosensibilizadores. Además, en el tratamiento antiinflamatorio y/o antiproliferativo, se incluye la combinación con fármacos antiinflamatorios: También es posible la combinación con sustancias farmacológicas antihistamínicas, fármacos broncodilatadores, AINE o antagonistas de receptores de quimiocina.

55 El término "inhibidor de aromatasa" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, es decir la conversión de los sustratos androstendiona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial AROMASIN. El formestano puede administrarse, por ejemplo, la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial LENTARON. El fadrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial AFEMA. El anastrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ARIMIDEX. El letrozol puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterápico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores hormonales, por ejemplo, tumores de mama.

El término “antiestrógenos” tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel de los receptores de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial EVISTA. El fulvestrant puede formularse tal como se da a conocer en el documento US 4.659.516 o puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterápico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de estrógenos, por ejemplo tumores de mama.

El término “antiandrógenos” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia que puede inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, nilutamida (vendida con los nombres comerciales Nilandron® y Anandron®), flutamida (vendida con el nombre comercial Fulexin™), bicalutamida (CASODEX), que puede formularse, por ejemplo tal como se da a conocer en el documento US 4.636.505.

El término “agonista de gonadorelina” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en el documento US 4.100.274 y puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ZOLADEX. El abarelix puede formularse, por ejemplo tal como se da a conocer en el documento US 5.843.901.

El término “inhibidor de topoisomerasa I” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a topotecán, gimotecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO99/ 17804). El irinotecán puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial CAMPTOSAR. El topotecán puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial HYCAMTIN.

El término “inhibidor de topoisomerasa II” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a las antraciclina tales como doxorubicina (incluyendo formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ETOPOPHOS. El tenipósido puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial VM 26-BRISTOL. La doxorubicina puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ADIRBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial FARMORUBICIN. La idarubicina puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ZAVEDOS. La mitoxantrona puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial NOVANTRON.

El término “principio activo en microtúbulos” se refiere a compuestos estabilizantes de microtúbulos, desestabilizantes de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtubulina incluyendo, pero sin limitarse a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colchicina y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo epotilona B o D o derivados de la misma. El paclitaxel puede administrarse por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo TAXOL. El docetaxel puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial TAXOTERE. El sulfato de vinblastina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial FARMISTIN. La discodermolida puede obtenerse, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento US 5.010.099. También se incluyen derivados de epotilona que se dan a conocer en los documentos WO 98/10121, US 6.194.181, WO 98125929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente epotilona A y/o B.

El término “compuesto alquilante” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial CICLOSTIN. La ifosfamida puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo, con la marca comercial HOLOXAN. El término “inhibidores de histona desacetilasa” o “inhibidores de HDAC” se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye compuestos tales como butirato de sodio, LDH589 dado a conocer en el documento WO 02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi-etil)]2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, especialmente la sal de lactato. Se incluye además especialmente el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), MS275, FK228 (anteriormente FR901228), tricostatina A y compuestos dados a conocer en el documento US 6.552.065, en particular, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-

metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término “antimetabolito antineoplásico” incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas de ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial XELODA. La gemcitabine puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial GEMZAR.

El término “compuesto de platino” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial CARBOPLAT. El oxaliplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ELOXATIN.

El término “compuestos que seleccionan como diana/disminuyen una actividad proteína o lípido cinasa”; o una “actividad proteína o lípido fosfatasa”; o “compuestos antiangiogénicos adicionales” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de proteína tirosina cinasa y/o serina y/o treonina cinasa o inhibidores de lípido cinasa, por ejemplo,

a) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

b) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

c) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-IR), tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor de IGF-I, tales como aquellos compuestos dados a conocer en el documento WO 02/092599, o anticuerpos que seleccionan como diana el dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;

d) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasas receptoras TrK, o inhibidores de efrina B4;

e) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasas receptoras Axi;

f) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la tirosina cinasa receptora Ret;

g) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la tirosina cinasa receptora Kit/SCFR, es decir, tirosina cinasas receptoras C-kit (parte de la familia PDGFR), tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasas receptoras c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo imatinib;

h) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo cinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825);

i) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de proteína cinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina cinasas, los miembros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y los miembros de la familia Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de cinasas dependientes de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina dados a conocer en el documento US 5.093.330, por ejemplo midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los dados a conocer en el documento WO 00/09495: FTI; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

j) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína tirosina cinasa, tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína tirosina cinasa incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular (pm<1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de bencilidienmalonitrilo o la clase de S-aribencenomalonitrilo o bisustratoquinolina de compuestos, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste

en tirfostina A23/RG-50810; AG 99; tirfostina AG 213; tirfostina AG 1748; tirfostina AG 490; tirfostina B44; enantiómero (+) de tirfostina B44; tirfostina AG 555; AG 494; tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster adamantílico del ácido 4-[[2,5-dihidroxifenil]metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina);

5 k) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de factores de crecimiento epidérmico de tirosina cinasas receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores de factores de crecimiento epidérmicos son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de tirosina cinasas receptoras de EGF, por ejemplo receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales dados a conocer genérica y específicamente en el documento WO 97/02266, por ejemplo el compuesto del ejemplo 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5.747.498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente WO 96/30347 (por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo el compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbix), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3 y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que se dan a conocer en el documento WO 03/013541; y

20 l) compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de c-Met, tales como compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor de c-Met, o anticuerpos que seleccionan como diana el dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF.

25 Los compuestos antiangiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionado con la inhibición de proteína o lípido cinasas por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

30 Los compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son por ejemplo inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son por ejemplo ácido retinoico, o tocoferol o tocotrienol.

35 El término inhibidor de ciclooxigenasa tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, por ejemplo inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

40 El término "bisfosfonatos" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El "ácido etridrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial DIDRONEL. El "ácido clodrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial BONEFOS. El "ácido tiludrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial SKELID. El "ácido pamidrónico" puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial AREDIA. El "ácido alendrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial BONDRANAT. El "ácido risedrónico" puede administrarse, por ejemplo, en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ACTONEL. El "ácido zoledrónico" puede administrarse, por ejemplo en la forma tal como se comercializa, por ejemplo con la marca comercial ZOMETA.

55 El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana de mamíferos rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimús (Rapamune), everolimús (Certican[®]), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de heparanasa" tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

60 El término "modificador de la respuesta biológica" tal como se usa en el presente documento se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo interferón.

65 El término "inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras", por ejemplo H-Ras, K-Ras o N-Ras, tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo a "inhibidor de farnesil transferasa" por ejemplo L-744832, DK8G557 o R115777

(Zarnestra).

El término “inhibidor de telomerasa” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.

El término “inhibidor de metionina aminopeptidasa” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Los compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa son por ejemplo bengamida o un derivado del mismo.

El término “inhibidor del proteasoma” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen por ejemplo Bortezomid (Velcade) y MLN 341.

El término “inhibidor de metaloproteinasa de la matriz” o (inhibidor de “MMP”) tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, inhibidores de tetraciclina, por ejemplo el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

El término “compuestos usados en el tratamiento de tumores malignos hematológicos” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina cinasa similares a FMS por ejemplo compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de receptores tirosina cinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuransilicitosina (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK por ejemplo compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la cinasa de linfoma anaplásico.

Los compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina cinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de cinasas receptoras Flt-3R, por ejemplo PKC412, TK1258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

El término “inhibidores de HSP90” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; que degradan, seleccionan como diana, disminuyen o inhiben las proteínas cliente de HSP90 a través la ruta de ubiquitina-proteosoma. Los compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 por ejemplo, 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina y radicicol.

El término “anticuerpos antiproliferativos” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos quiere decirse por ejemplo anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados por al menos 2 anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos, siempre que muestren la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (LMA), los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con terapias contra la leucemia convencionales, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de LMA. En particular, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de LMA, tales como daunorubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino y PKC412.

El término “compuestos antileucémicos” incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado de 2-alfahidroxirribosa (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

Los antagonistas del receptor de somatostatina, tal como se usa en el presente documento se refieren a compuestos que seleccionan como diana, tratan o inhiben el receptor de somatostatina tales como octreotida y SOM230 (pasireotida).

Los enfoques que dañan células tumorales se refieren a enfoques tales como radiación ionizante. El término “radiación ionizante” al que se hace referencia anteriormente y a continuación en el presente documento significa radiación ionizante que se produce o bien como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o bien como partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, radioterapia y se conoce en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and

Practice of Oncology, Devita *et al.*, Eds., 4ª edición, vol. 1, págs. 248-275 (1993).

El término “aglutinantes de EDG” tal como se usa en el presente documento se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

El término “inhibidores de ribonucleótido reductasa” se refiere a análogos de nucleósido de pirimidina o purina incluyendo, pero sin limitarse a, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra LLA) y/o pentostatina. Inhibidores de ribonucleótido reductasa son especialmente derivados de hidroxiaurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy *et al.*, Acta Oncologica, vol. 33, N.º 8, págs. 953-961 (1994).

El término “inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a los compuestos dados a conocer en el documento US 5.461.076.

También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF dados a conocer en el documento WO 98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo el succinato, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; los descritos por Prewett *et al.*, Cancer Res, vol. 59, págs. 5209-5218 (1999); Yuan *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 93, págs. 14765-14770 (1996); Zhu *et al.*, Cancer Res, vol. 58, págs. 3209-3214 (1998); y Mordent *et al.*, Toxicol Pathol, vol. 27, n.º 1, págs. 14-21 (1999); en los documentos WO 00/37502 y WO 94/10202; angiostatina, descrita por O'Reilly *et al.*, Cell, vol. 79, págs. 315-328 (1994); endostatina, descrita por O'Reilly *et al.*, Cell, vol. 88, págs. 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, por ejemplo rhuMAb y RHUFAb, aptámero de VEGF por ejemplo Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 anti-VEGFR-2, angiozima (RPI 4610) y bevacizumab (Avastin).

La terapia fotodinámica tal como se usa en el presente documento se refiere a terapia que usa determinados compuestos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen tratamiento con compuestos, tales como por ejemplo VISUDYNE y porfímero de sodio.

Los esteroides anglostáticos tal como se usa en el presente documento se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortava, triamcinolona, hidrocortisona, 11-epihidrocortisol, cortexolona, 17-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como por ejemplo fluocinolona, dexametasona.

“Otros compuestos quimioterápicos” incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, antagonistas y compuestos hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNip; o compuestos diversos o compuestos con otros mecanismos de acción desconocidos.

La estructura de los compuestos activos identificados mediante números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse de manera simultánea, por separado o secuencial en combinación con uno o más de otros agentes activos adecuados seleccionados de las siguientes clases de agentes: agentes anti-IL-1, por ejemplo: anakinra; agentes anti-citocina y anti-receptor de citocina, por ejemplo Ac anti-IL-6 R, Ac anti-IL-15, Ac anti-IL-17, Ac-anti IL-12; fármacos que modulan células B y células T, por ejemplo Ac anti-CD20; CTL4-Ig, agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), por ejemplo metotrexato, leflunamida, sulfasalazina; sales de oro, penicilamina, hidroxiclороquina y cloroquina, azatioprina, glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo inhibidores de ciclooxigenasa, inhibidores selectivos de COX-2, agentes que modulan la migración de células inmunitarias, por ejemplo antagonistas del receptor de quimiocina, moduladores de las moléculas de adhesión, por ejemplo inhibidores de LFA-1, VLA-4.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. En general, dosificaciones diarias adecuadas para administración oral son de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que la dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de las mismas, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de la misma que está tratándose. Un médico, doctor o veterinario experto

habitual puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

5 Las propiedades de dosificación mencionadas anteriormente pueden demostrarse en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aislados de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de disoluciones, por ejemplo, disoluciones acuosas, e *in vivo* o bien por vía enteral, por vía parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en disolución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1 y 500 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y 100 mg/kg.

15 En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que necesita tratamiento. El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad de enzima o proteína, o mejorará los síntomas, aliviará los estados, ralentizará o retrasará el avance de la enfermedad o prevendrá una enfermedad, etc.

20 Aún en otra realización, se proporciona un uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

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

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

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere (i) a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma); ii) aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo los que no pueden discernirse por el paciente; o (iii) prevenir o retrasar el comienzo o el desarrollo o el avance de la enfermedad o trastorno. En general, el término "que trata" o "tratamiento" describe el manejo y la atención de un paciente para el fin de combatir la enfermedad, estado o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir el comienzo de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, estado o trastorno.

40 Tal como se usa en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría desde el punto de vista biológico, médico o de calidad de vida de tal tratamiento (preferiblemente, un ser humano).

45 Otro aspecto de la invención es un producto que comprende un compuesto de la presente invención y al menos otro agente terapéutico (o agente farmacéutico) como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia para potenciar la apoptosis.

50 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico (o agente farmacéutico) pueden unirse en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los propios médicos (o siguiendo las directrices del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

60 Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o estado mediante la inhibición de la ruta de MAP cinasa, en el que el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico, en el que el medicamento se administra como una combinación de un compuesto de la presente invención con el otro agente terapéutico.

Las realizaciones de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

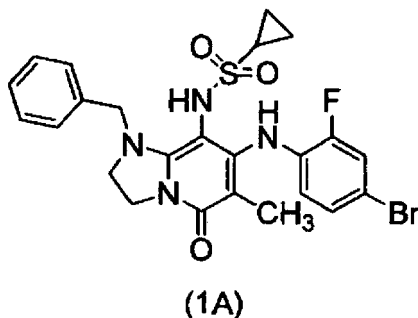
65 Ejemplos

Las siguientes abreviaturas usadas a continuación en el presente documento tienen los significados correspondientes:

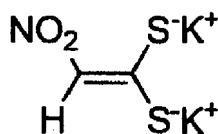
- 5 BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
- ByBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
- DCM: diclorometano
- 10 DMF: N,N-dimetilformamida
- EDCI: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
- 15 HOBT: N-hidroxibenzotriazol
- KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio
- LDA: diisopropilamida de litio
- 20 LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio
- NaHMDS: bis(trimetilsilil)amida de sodio
- 25 NBS: N-bromosuccinamida
- NCS: N-clorosuccinimida
- NIS: N-yodosuccinimida
- 30 TBTU: tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- TEA: trietilamina
- 35 THF: tetrahidrofurano
- TMS: trimetilsililo
- Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
- 40 HPLC: cromatografía de líquidos de alta presión o cromatografía de líquidos de alta resolución
- CL-EM: cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
- 45 RMN: resonancia magnética nuclear
- CCF: cromatografía en capa fina

Ejemplo 1

- 50 Síntesis de [1-benzo-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (1A):

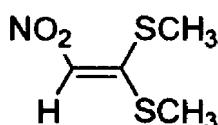


- 55 Síntesis del producto intermedio sal de potasio de 2-nitro-eteno-1,1-ditiol (I-1a):



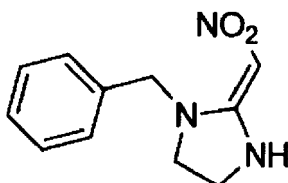
Se añadió KOH etanólico (148 g, 2,64 mol) a una disolución de disulfuro de carbono (200 g, 2,63 mol) y nitrometano (161 g, 2,63 mol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó con etanol (500 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar 400 g del producto (rendimiento del 71,5%).

Síntesis del producto intermedio 1,1-bis-metilsulfanil-2-nitro-eteno (I-1b):



Se añadió yoduro de metilo (227 g, 1,598 mol) a una disolución de sal de potasio de 2-nitro-eteno-1,1-ditiol (150 g, 0,704 mol) en DMF (800 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 30% en hexano). Se extinguió la mezcla de reacción con agua con hielo; se recogió el precipitado formado y se secó para proporcionar 90 g del producto (rendimiento del 77,5%).

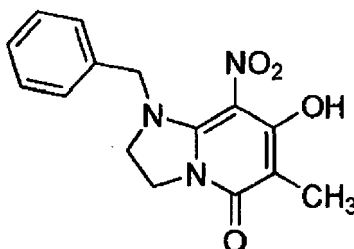
Síntesis del producto intermedio 1-bencil-2-nitrometilen-imidazolidina (I-1c):



Se añadió etanol (200 ml) a una disolución de 1,1-bis-metilsulfanil-2-nitro-eteno (14,5 g, 0,0878 mol) y N1-bencil-etano-1,2-diamina (12 g, 0,080 mol). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (MeOH al 10% en CHCl₃). Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el concentrado en acetato de etilo. Se recogió el precipitado formado y se lavó con acetato de etilo para proporcionar 13 g del producto (rendimiento del 74,7%).

¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 8,9 (s a, 1H), 7,5-7,2 (m, 5H), 6,6 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,7-3,5 (m, 4H).

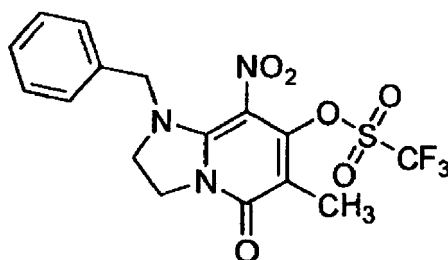
Síntesis del producto intermedio 1-bencil-7-hidroxi-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-1d):



Se añadió xileno (15 ml) a una disolución de 1-bencil-2-nitrometilen-diazolidina (1 g, 0,005 mol) y éster bis-(2,4,6-tricloro-fenílico) del ácido 2-metilmalónico (2,39 g, 0,005 mol). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (MeOH al 5% en CHCl₃). Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el concentrado en etanol. Se recogió el precipitado formado y se lavó con etanol para proporcionar 900 mg del producto (rendimiento del 65,69%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 11,5 (s a, 1 H), 7,4-7,2 (m, 5H), 4,6 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 2H), 4,0-3,8 (m, 2H), 1,9 (s, 3H).

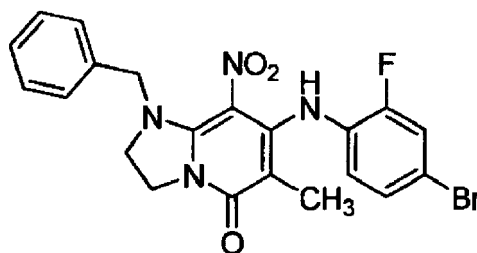
Síntesis del producto intermedio éster 1-bencil-6-metil-8-nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (I-1e):



5 Se añadió anhídrido triflico (2,8 g, 0,010 mol) a una disolución con agitación de 1-bencil-7-hidroxi-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (2 g, 0,007 mol) y TEA (1,34 g, 0,013 mol) en DCM (40 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con disolución de NaHCO₃, disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó 2,5 g del producto (rendimiento del 89%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,4-7,32 (m, 3H), 7,27-7,2 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,23-4,13 (t, 2H), 3,91-3,8 (t, 2H), 2,1 (s, 3H)

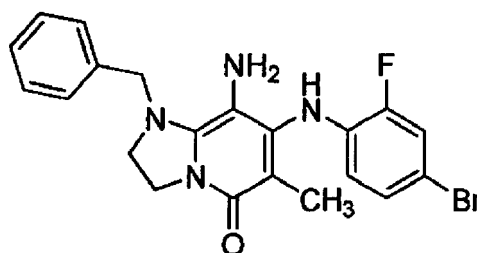
15 Síntesis del producto intermedio 1-bencil-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-1f):



20 Se disolvieron acetato de paladio (129 mg, 0,001 mol), BINAP (538 mg, 0,001 mol), carbonato de cesio (2,8 g, 0,009 mol) en tolueno (20 ml) y se roció la mezcla resultante durante 30 min con nitrógeno. A esto le siguió la adición de éster 1-bencil-6-metil-8-nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-7-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (2,5 g, 0,006 mol) y 4-bromo-2-fluoro-fenilamina (1,15 g, 0,006 mol) en tolueno (20 ml) y se roció de nuevo el matraz de reacción durante otros 15 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 1 hora. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 80% en hexano). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) proporcionó 1,3 g del producto (rendimiento del 48%).

30 ¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 8,05 (s a, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,4-7,25 (m, 5H), 7,21-7,15 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 1,6 (s, 3H).

Síntesis del producto intermedio 8-amino-1-bencil-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-1g):



35 Se añadió zinc (414 mg, 0,006 mol) a una disolución con agitación de 1-bencil-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (500 mg, 0,001 mol) en THF (50 ml) y HCl concentrado (1 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO₃ y se concentró para proporcionar 400 mg del

producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

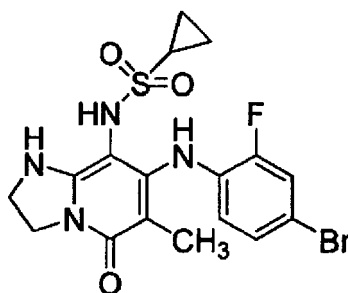
Síntesis del compuesto del título; [1-bencil-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (1A):

5 Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (254 mg, 0,0002 mol) a una disolución con agitación de 8-amino-1-bencil-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (400 mg, 0,001 mol) en piridina (4 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 80% en hexano), seguido por HPLC preparativa proporcionaron 30 mg del producto (rendimiento del 6%).

15 ¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 8,4-8,35 (s a, 1H), 7,5 (dd, 1 H), 7,4-7,25 (m, 5H), 7,2 (d, 1H), 6,5 (t, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,8 (d, 1 H), 4,1-4,0 (m, 1 H), 3,9 (d, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H), 2,3 (d, 1H), 1,6 (s, 3H), 1,3 (s, 1H), 0,9-0,7 (m, 4H), 0,5-0,4 (m, 1H). CL-EM: 98,98%, m/z = 547 (M+1) HPLC: 97,95%

Ejemplo 2

20 Síntesis de [7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (2A):



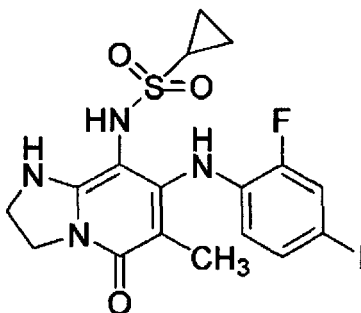
(2A)

25 Se añadió tribromuro de boro (20 mg, 0,0001 mol) a una disolución con agitación de [1-bencil-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (1A: 30 mg, 0,0001 mol) en DCM (3 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se extinguió la mezcla de reacción con metanol y se concentró. Se repartió el concentrado entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4% en DCM) proporcionó 7 mg del producto (rendimiento del 28%).

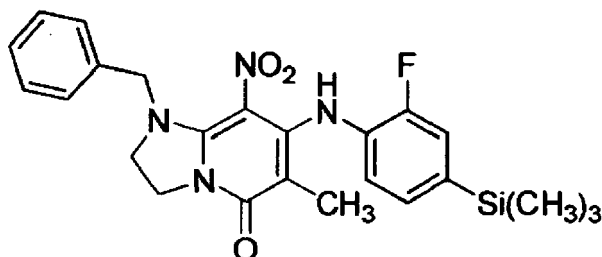
35 ¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 7,2 (d, 1 H), 7,1 (d, 1H), 6,5-6,4 (m, 2H), 5,9-5,8 (m, 1 H), 5,7-5,6 (s a, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,3 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,05-2,0 (d, 2H), 1,8 (s, 3H), 1,12 (d, 3H). CL-EM: 74,36%, m/z = 457 (M+1) HPLC: 97,7%

Ejemplo 3

40 Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (3A):



(3A)

Síntesis del producto intermedio 1-bencil-7-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-3a):

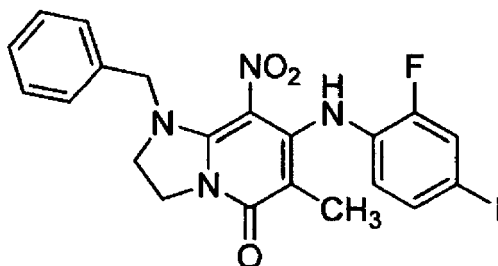
5

Se hizo reaccionar éster 1-bencil-6-metil-8-nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (I-1e: 500 mg, 0,001 mol) en tolueno (15 ml) con 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (221 mg, 0,001 mol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (63,3 mg, 0,0001 mol), xantphos (40 mg, 0,0001 mol) y K₃PO₄ (367 mg, 0,002 mol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. El tratamiento final de la reacción produjo el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) para proporcionar 400 mg del producto (rendimiento del 74,48%).

10

¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 8,0 (s a, 1 H), 7,4 (d, 1H), 7,45-7,2 (m, 5H), 7,1 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 1,6 (s, 3H), 0,3 (s, 9H)

15

Síntesis del producto intermedio 1-bencil-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-3b):

20

Se añadió 1-bencil-7-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (400 mg, 0,001 mol) en DCM (10 ml) a AgBF₄ (500 mg) en DCM (10 ml) previamente rociado con nitrógeno durante 10 minutos a -50°C. Se agitó la mezcla resultante a -50°C durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. A esto le siguió la adición de ICl (0,85 ml) y se continuó la agitación durante 1 hora adicional a -50°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 65% en hexano). Se extinguió la mezcla de reacción con tiosulfato de sodio y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con disolución de amoníaco y se concentró para conseguir el producto bruto que se lavó con dietil éter para proporcionar 250 mg del producto (rendimiento del 56,1%).

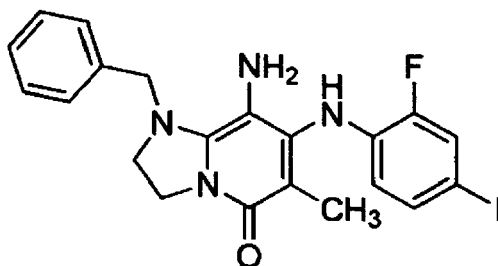
25

¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 8,0 (s a, 1H), 7,5 (d, 1 H), 7,4-7,2 (m, 6H), 6,5 (t, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,2 (t, 2H), 4,0 (t, 2H), 1,6 (s, 3H). CL-EM: 83,8%, m/z = 521 (M+1)

30

Síntesis del producto intermedio 8-amino-1-bencil-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-3c):

35

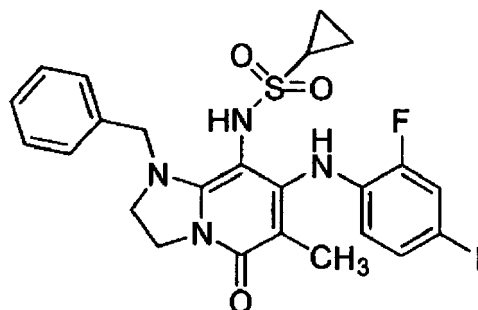


Seguendo el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 para la preparación de I-1 g, se hizo reaccionar 1-bencil-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (280 mg, 0,001 mol) en THF

40

(30 ml) con zinc (211 mg, 0,003 mol) y HCl (1 ml) para proporcionar 250 mg del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Síntesis del producto intermedio [1-bencil-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (I-3d):



10 Siguiendo el procedimiento expuesto para la preparación del ejemplo 1A, se hizo reaccionar 8-amino-1-bencil-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (250 mg, 0,001 mol) en piridina (4 ml) con cloruro de ciclopropanosulfonilo (144 mg, 0,001 mol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 80% en hexano) proporcionó 40 mg del producto (rendimiento del 13,2%). CL-EM: 83,8%, m/z = 595,1 (M+1)

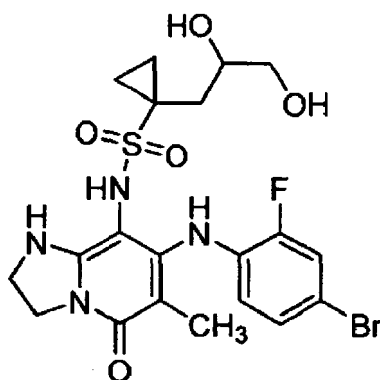
15 Síntesis del compuesto del título; [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (3A):

20 Siguiendo el procedimiento expuesto para la preparación del ejemplo 2A, se hizo reaccionar [1-bencil-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (40 mg, 0,0001 mol) en DCM (3 ml) con tribromuro de boro (0,025 g, 0,0001 mol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4% en CHCl₃) proporcionó 3 mg del producto (rendimiento del 9,09%).

25 ¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 8,4 (s a, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (s a, 1 H), 7,0 (s a, 1 H), 6,4 (t, 1 H), 4,0 (t, 2H), 3,8 (t, 4H), 2,1 (s, 1 H), 1,6 (s, 3H), 0,8 (s, 4H). CL-EM: 94,3%, m/z = 504,8 (M+1). HPLC: 87,6%

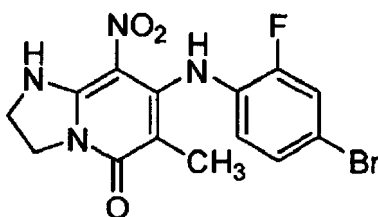
Ejemplo 4

30 Síntesis de [7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida el ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (4A):



(4A)

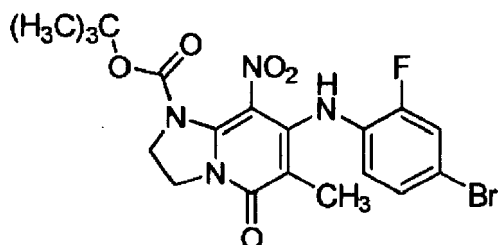
35 Síntesis del producto intermedio 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-4a):



Se añadió HBr en ácido acético (20 ml) a 1-bencil-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-1f: 1,4 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se repartió la mezcla de reacción entre agua con hielo y acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 65% en hexano) proporcionó 600 mg del producto (rendimiento del 54,5%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6 , 300 MHz) δ : 9,6 (s a, 1 H), 9,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1 H), 7,4 (s, 1H), 6,8 (t, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 1,6 (s, 3H)

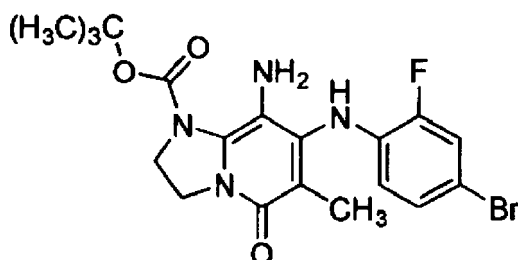
Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (I-4b):



Se añadió anhídrido BOC (21 mg, 0,0001 mol) a una disolución con agitación de 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (35 mg, 0,0001 mol) y DMAP (2,4 mg, 0,0001 mol) en acetonitrilo (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre alúmina básica (acetato de etilo al 60% en hexano) proporcionó 30 mg del producto (rendimiento del 68,18%).

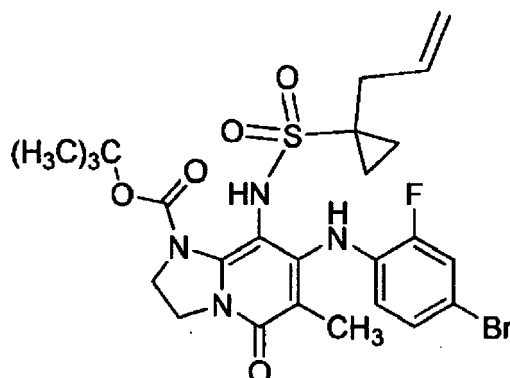
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,8 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,5 (t, 1H), 4,3-4,2 (m, 4H), 1,8 (s, 3H), 1,5 (s, 9H)

Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 8-amino-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-9-carboxílico (I-4c):



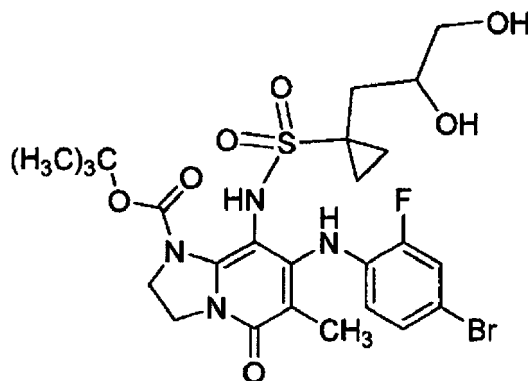
Se añadió zinc (284 mg, 0,004 mol) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (350 mg, 0,0007 mol) y NH_4Cl (310 mg, 0,006 mol) en agua y THF (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO_3 y se concentró para proporcionar 150 mg del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 8-(1-alil-ciclopropanosulfonilamino)-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (I-4d):



Se añadió cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo (121 mg, 0,001 mol) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 8-amino-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (150 mg, 0,0003 mol) en piridina (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60% en hexano) proporcionó 120 mg del producto (rendimiento del 60,6%).

Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfonilamino]-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (I-4e):



Se añadió OsO₄ (0,1 mg, 0,00002 mol) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 8-(1-allyl-ciclopropanosulfonilamino)-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (120 mg, 0,0002 mol) y N-óxido de N-metilmorfolina (35 mg, 0,0003 mol) en agua y THF (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 10% en CHCl₃). Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase orgánica para proporcionar 75 mg del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

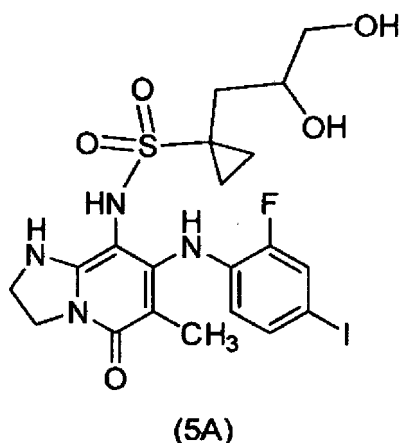
Síntesis del compuesto del título: [7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (4A):

Se añadió HCl concentrado (3 ml) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-8-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfonilamino]-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (75 mg) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a 45°C durante 1 hora. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 10% en CHCl₃). Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO₃ y se concentró para proporcionar 25 mg del producto (rendimiento del 39,58%).

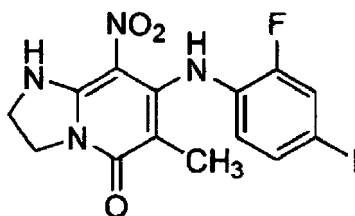
¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 8,5-8,3 (s a, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0-6,8 (t, 1H), 5,1-4,9 (s, 1H), 4,7 (t, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,2-4,0 (q, 2H), 3,7-3,5 (m, 4H), 2,3 (d, 1H), 1,8-1,6 (q, 2H), 1,6 (s, 4H), 1,2-0,9 (m, 4H)
CL-EM: 98,58%, m/z = 533,0 (M+2) HPLC: 97,31%

Ejemplo 5

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (5A):

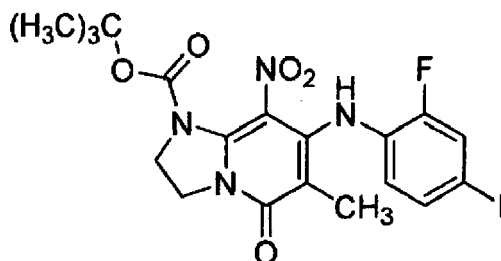


5 Síntesis del producto intermedio 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-9H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-5a):



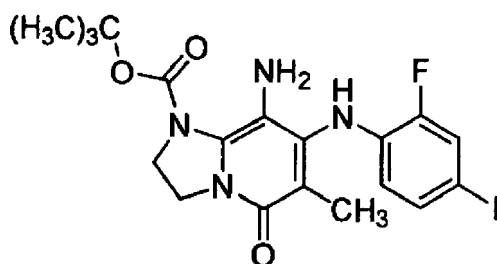
10 Se añadió HBr en ácido acético (30 ml) a 1-bencil-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (I-3b: 2,5 g) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se basificó la mezcla de reacción con disolución de NaHCO₃ y se repartió entre agua con hielo y acetato de etilo. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60% en hexano) proporcionó 1,5 g del producto (rendimiento del 75%).

15 Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (I-5b):



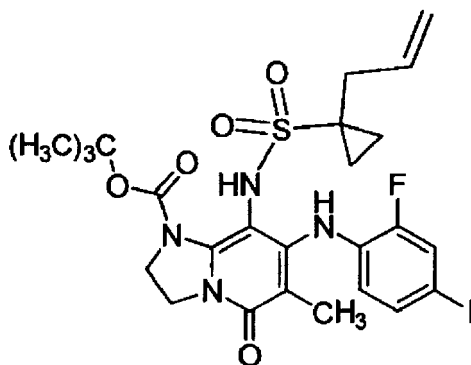
20 Se añadió anhídrido BOC (761 mg, 0,003 mol) a una disolución con agitación de 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]piridin-5-ona (1 g, 0,002 mol) y DMAP (530 mg, 0,003 mol) en acetonitrilo (20 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase orgánica para proporcionar 900 mg del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (I-5c):



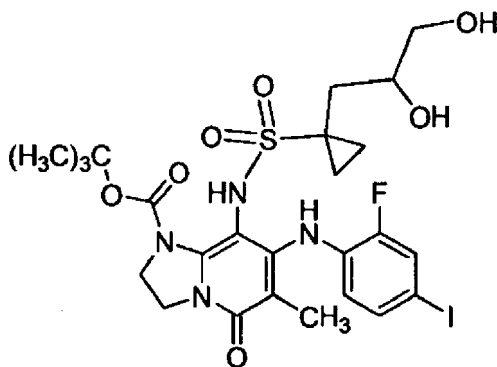
Se añadió zinc (296 mg, 0,005 mol) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 7-(2-fluoro-4-yodo-
 5 fenilamino)-6-metil-8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (400 mg, 0,0008 mol) y NH₄Cl
 (322 mg, 0,006 mol) en agua y THF (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30
 minutos. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción y
 se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO₃ y se concentró
 para proporcionar 350 mg del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 8-(1-alil-ciclopropanosulfonilamino)-7-(2-fluoro-4-yodo-
 fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (I-5d):



15 Se añadió cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo (259 mg, 0,001 mol) a una disolución con agitación de éster terc-
 butílico del ácido 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-
 carboxílico (350 mg, 0,001 mol) en piridina (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12
 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción y se
 repartió entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el producto bruto. La
 20 purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 75% en hexano) proporcionó
 125 mg del producto (rendimiento del 27,7%).

25 Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 8-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfonilamino]-7-
 (2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (I-5e):



30 Se añadió OsO₄ (0,004 g, 0,00002 mol) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 8-(1-alil-
 ciclopropanosulfonilamino)-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-
 carboxílico (125 mg, 0,0002 mol) y N-óxido de N-metilmorfolina (34 mg, 0,0003 mol) en agua y THF (3 ml). Se agitó
 la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al
 10% en CHCl₃). Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se concentró la fase orgánica para
 proporcionar 80 mg del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

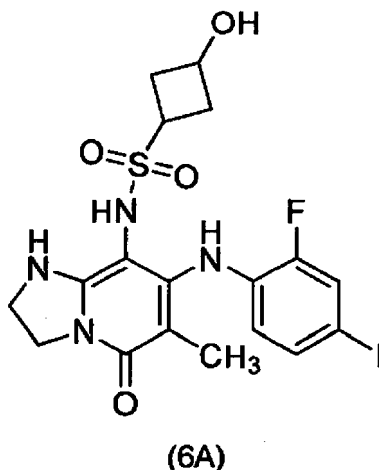
Síntesis del compuesto del título: [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (5A):

5 Se añadió HCl concentrado (3 ml) a una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 8-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfonilamino]-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (80 mg) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 15% en CHCl₃). Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de NaHCO₃ y se concentró para proporcionar el producto
10 bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5% en CHCl₃), seguido por HPLC preparativa proporcionó 10 mg del producto (rendimiento del 14,7%)

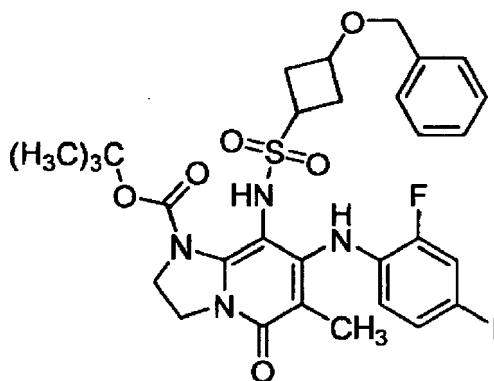
¹H-RMN (DMSO-D₆, 300 MHz) δ: 8,4-8,3 (s a, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0-6,9 (s a, 1H), 6,3 (t, 1 H), 5,1-4,9 (s a, 1H), 4,8-4,6 (s a, 1 H), 3,7-3,5 (m, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,3-1,2 (s a, 2H), 1,1-1,0 (m, 4H) CL-EM: 98,58%,
15 m/z = 578,9 (M+1) HPLC: 97,67%

Ejemplo 6

20 Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico (6A):



25 Síntesis del producto intermedio éster terc-butílico del ácido 8-(3-benciloxi-ciclobutanosulfonilamino)-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (1-6a):



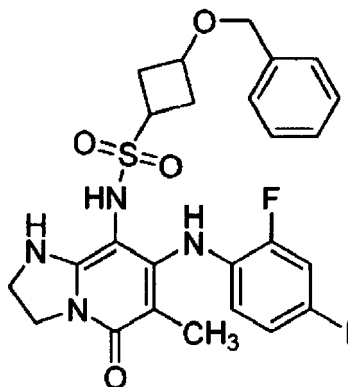
30 Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del producto intermedio (1-5d), se hizo reaccionar éster terc-butílico del ácido 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (1-5c: 350 mg, 0,7 mmol) en piridina (3 ml) con cloruro de 3-benciloxi-ciclobutanosulfonilo (273 mg, 1,05 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 80% en hexano) proporcionó 250 mg del
35 producto (rendimiento del 45,3%).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-D₆): δ 7,68-7,64 (s a, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 6H), 6,35 (t, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,30-4,00 (m, 4H), 3,80 (t, 1 H), 3,51-3,40 (m, 1 H), 2,30-2,20 (s a, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,50

(s, 9H)

Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-benciloxi-ciclobutanosulfónico (I-6b):

5



Se añadió clorhidrato de dioxano (3 ml) a éster terc-butílico del ácido 8-(3-benciloxi-ciclobutanosulfonilamino)-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]piridin-1-carboxílico (250 mg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 5% en CHCl₃). Se concentró la mezcla de reacción; se neutralizó el concentrado con disolución de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 120 mg del producto (rendimiento del 55,8%). CL-EM: m/z = 624,8 (M+1)

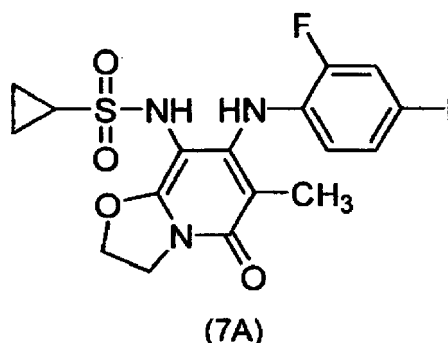
Síntesis del compuesto del título: [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico (6A):

Se hizo reaccionar [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-benciloxi-ciclobutanosulfónico (120 mg, 0,19 mmol) en DCM (3 ml) con BCl₃ 1 M (67 mg, 0,57 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5% en CHCl₃), seguido por HPLC preparativa proporcionó 30 mg del producto (rendimiento del 29,4%).

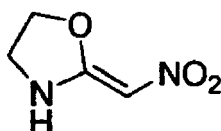
¹H-RMN (400MHz, DMSO-D₆): δ 8,26-8,22 (s a, 1 H), 7,6 (d, 1H), 7,33 (d, 1 H), 7,32-7,28 (s a, 1 H), 6,83-6,80 (s a, 1H), 6,3 (t, 1 H), 4,1 (t, 2H), 3,75 (t, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,4-3,3 (m, 2H), 2,4-2,3 (s a, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,6 (s, 3H). CL-EM: 95,3%, m/z = 534,7 (M+1). HPLC: 97,2%

Ejemplo 7

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (7A):

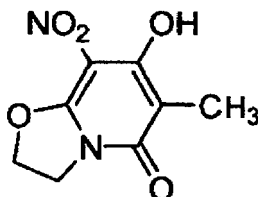


Síntesis del producto intermedio 2-nitrometilen-oxazolidina (I-7a):



Se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,5 g) a una disolución en ebullición de 1,1-bis-metilsulfanil-2-nitro-eteno (I-1b: 20 g, 12,13 mol) en etanol (200 ml). A esto le siguió la adición de etanolamina (7,4 g, 12,13 mmol) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 12 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se concentró la mezcla de reacción, se añadieron 300 ml de agua y se filtró el resultante. Se concentró adicionalmente el filtrado y le siguió la adición de acetona. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se concentró la fase de acetona para proporcionar 4,1 g del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- D_6): δ 9,9 (s, 1 H), 6,6 (s, 1 H), 4,6 (t, 2H), 3,7 (t, 2H)

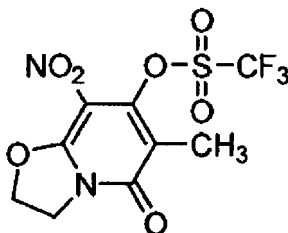
10 Síntesis del producto intermedio 7-hidroxi-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7b):



15 Se añadió en porciones 2-nitrometilen-oxazolidina (3 g, 23,0 mmol) a una disolución con agitación de éster bis-(2,4,6-tricloro-fenílico) del ácido 2-metil-malónico (12 g, 25,15 mmol) en xileno (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a lo largo de un periodo de 1 hora a 125°C. Se calentó la mezcla resultante hasta 125°C durante 5 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 50% en hexano). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60% en hexano) para proporcionar 1,5 g del producto (rendimiento del 30%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- D_6): δ 11,1 (s, 1H), 5,0 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 1,85 (s, 3H)

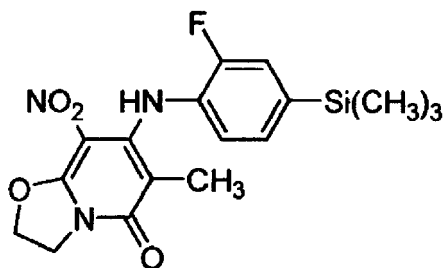
25 Síntesis del producto intermedio éster 6-metil-8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (I-7c):



30 Se añadió gota a gota anhídrido triflico (2,78 g, 9,9 mmol) a una disolución con agitación de 7-hidroxi-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (1,5 g, 7,0 mmol) y TEA (1,42 g, 14,060 mmol) en DCM (30 ml) a -78°C a lo largo de un periodo de 1 hora. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 50% en hexano). Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) proporcionó 0,5 g del producto (rendimiento del 20,6%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- D_6): δ 5,0 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 2,0 (s, 3H)

40 Síntesis del producto intermedio 7-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7d):

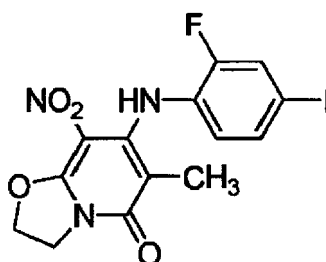


Se disolvieron $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,1 g, 0,109 mmol), fosfato de potasio tribásico (0,5 g, 2,35 mmol), xantphos (0,07 g,

0,120 mmol) en tolueno seco (30 ml) y se roció la mezcla resultante durante 30 minutos con argón. A esto le siguió la adición de éster 6-metil-8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,5 g, 1,45 mmol) y 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (0,3 g, 1,64 mmol) y se roció de nuevo el matraz de reacción durante otros 15 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 5 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 60% en hexano). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60% en hexano) proporcionó 0,25 g del producto (rendimiento del 45,8%).

¹H-RMN (400MHz, DMS-D₆): δ 8,25 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 2H), 6,7 (t, 1H), 4,95 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 1,7 (s, 3H), 0,25 (s, 9H)

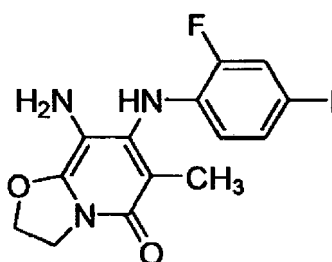
Síntesis del producto intermedio 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7e):



Se añadieron una disolución con agitación de 7-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (0,25 g, 0,66 mmol) en DCM seco (10 ml) y monocloruro de yodo (0,8 ml) a tetrafluoroborato de plata (0,4 g, 2,05 mmol) en DCM (10 ml) previamente desgasificado con nitrógeno durante 30 minutos a -50°C. Se agitó la mezcla resultante a -50°C durante 1 hora. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 50% en hexano). A esto le siguió la adición de 20 ml de tiosulfato de sodio y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado para proporcionar 0,2 g del producto (rendimiento del 70%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 8,6 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 2H), 6,45 (t, 1H), 5,0 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 1,65 (s, 3H)

Síntesis del producto intermedio 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f):



Se añadieron HCl concentrado (0,2 ml) y SnCl₂·H₂O (0,24 g, 1,06 mmol) a 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (0,15 g, 0,347 mmol) en etanol (5 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se basificó con disolución saturada de bicarbonato y se filtró a través de Celite. Se lavó la fase orgánica con disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 0,08 g del producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto del título: [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (7A):

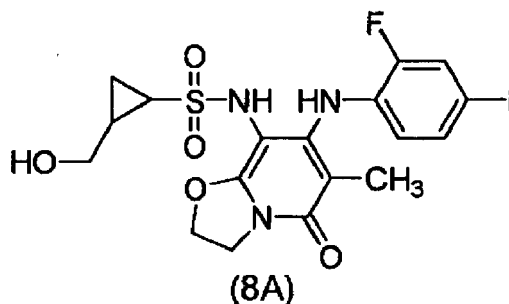
Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (50 mg, 0,35 mmol) a una disolución de 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 80 mg, 0,199 mmol) en piridina seca (1 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1,5% en DCM) proporcionó 3 mg del producto (rendimiento del 3%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 7,3-7,4 (m, 1 H), 6,85 (s, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,7 (s, 1 H), 4,8 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 1,75 (s,

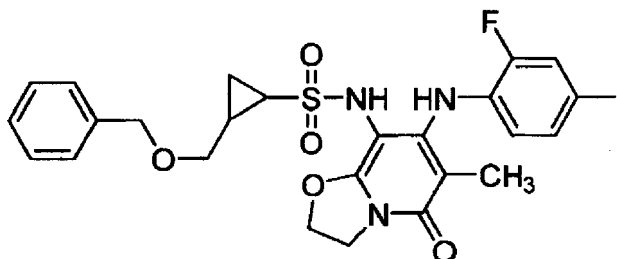
3H), 0,9-1,1 (m, 4H)

Ejemplo 8

5 Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico (8A):



10 Síntesis de producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido de 2-benciloximetil-ciclopropanosulfónico (I-8a):



15 Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 0,08 g, 0,0002 mol) en piridina seca (2 ml) con cloruro de 2-benciloximetil-ciclopropanosulfonilo (57 mg, 0,0002 mol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) proporcionó 51 mg del producto (rendimiento del 21%). CL-EM: 95,06%, m/z = 625,9 (M+1)

20

Síntesis del compuesto del título: [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico (8A):

25 Se añadió [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-benciloximetil-ciclopropanosulfónico (0,05 g, 0,0001 mol) a una disolución con agitación de BF₃EtO₂ (0,34 g, 0,002 mol) en etanotiol (0,05 g, 0,001 mol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2-3% en DCM) proporcionó 11 mg del producto (rendimiento del 27%).

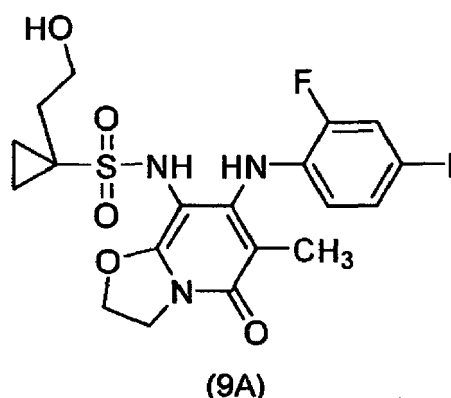
30

¹H-RMN (300MHz, DMSO-D₆): δ 8,8 (s, 1H), 7,6-7,1 (m, 3H), 6,35 (t, 1H), 4,8-4,6 (m, 3H), 4,2 (t, 2H), 2,1 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,5-1,4 (m, 1H), 0,9-0,8 (m, 2H). CL-EM: 94,35%, m/z = 536 (M+1) HPLC: 89%

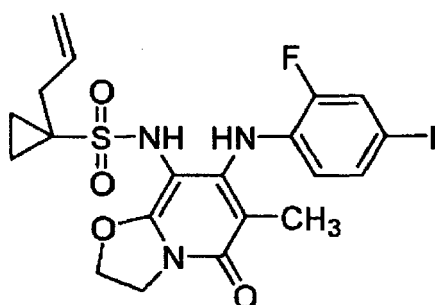
35

Ejemplo 9

40 Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,6-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-ciclopropanosulfónico (9A):



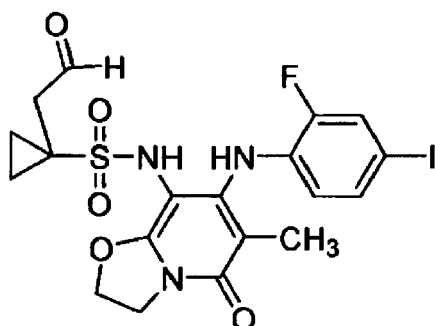
5 Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-alil- ciclopropanosulfónico (I-9a):



10 Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 0,46 g, 0,001 mol) en piridina seca (3 ml) con cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo (0,25 g, 0,0014 mol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) proporcionó 0,19 g del producto (rendimiento del 30%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,3-7,4 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,6-5,8 (m, 2H), 5,2-5,3 (m, 2H), 4,85 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,8 (d, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,25 (t, 2H), 0,8 (t, 2H).

Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanosulfónico (I-9b):



20 Se añadieron tetróxido de osmio (8 mg, 0,035 mmol), 2,6-lutidina (0,08 g, 0,74 mmol) y peryodato de sodio (0,3 g, 0,001 mol) a una disolución de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico (0,19 g, 0,35 mmol) en dioxano (7 ml) y agua (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 5% en DCM). Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró el filtrado. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) proporcionó 0,12 g del producto (rendimiento del 63%). CL-EM: $m/z = 549$ (M+1)

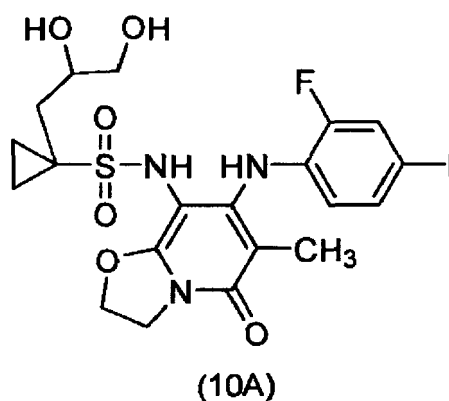
30 Síntesis del compuesto del título; [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-ciclopropanosulfónico (9A):

Se añadió borohidruro de sodio (0,1 g, 2,6 mmol) a una disolución con agitación de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanosulfónico (0,12 g, 0,21 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (2 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 10% en DCM). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2-4% en DCM) proporcionó 70 mg del producto (rendimiento del 58%).

¹H-RMN (300MHz), DMSO-D₆: δ 8,75 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 3H), 6,25 (t, 1 H), 4,75 (t, 2H), 4,45-4,6 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 2,1 (t, 2H), 1,6 (s, 3H), 0,7-0,9 (m, 4H). HPLC: 90%

Ejemplo 10

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (10A):

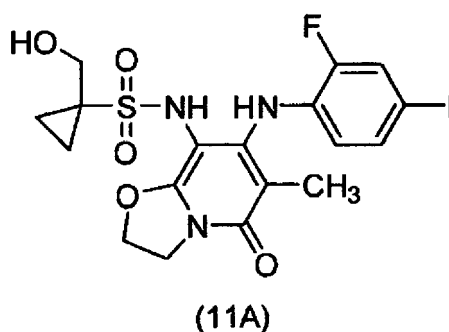


Se añadieron tetróxido de osmio (8 mg, 0,003 mmol), N-metilmorfolina (8 mg, 0,068 mmol) y agua (0,5 ml) a una disolución con agitación de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico (I-9a: 0,04 g, 0,073 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 5% en DCM). Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en capa fina sobre gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) proporcionó 0,005 g del producto (rendimiento del 11%).

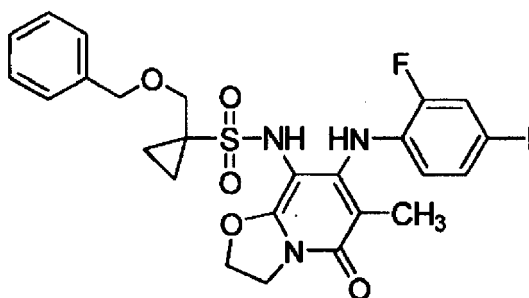
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 7,4-7,25 (m, 3H), 6,9 (s, 1 H), 6,32 (t, 1H), 5,3 (s, 1H), 4,8 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,1-3,9 (m, 1 H), 3,6-3,4 (m, 3H), 2,25-2,30 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 0,8-0,7 (m, 5H). CL-EM: 97,5%, m/z = 680,1 (M+1) HPLC: 97,67%

Ejemplo 11

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroxi-metil-ciclopropanosulfónico (11A):



Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-benciloximetil-ciclopropanosulfónico (I-11a):



Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 0,35 g, 0,873 mmol) en piridina (3 ml) con cloruro de 1-benciloximetil-ciclopropanosulfonilo (0,34 mg, 1,30 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en CHCl₃) proporcionó 0,27 g del producto (rendimiento del 50%).

CL-EM: 88,4%, m/z = 625,8 (M+1). HPLC: 80,3%

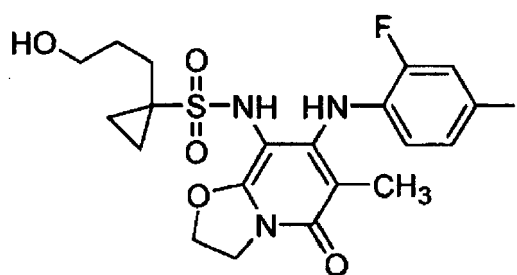
Síntesis del compuesto del título; [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanosulfónico (11A):

Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-benciloximetil-ciclopropanosulfónico (0,27 g, 0,515 mmol) con BF₃.OEt₂ (1,94 ml, 15,45 mmol) y etanotiol (0,3 g, 5,15 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 días. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 60 mg del producto (rendimiento del 26%).

¹H-RMN (400MHz, CD₃OD): δ 7,5-7,4 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1H), 6,6-6,5 (t, 1H), 4,9-4,8 (t, 2H), 4,4-4,3 (t, 2H), 4,0-3,9 (s, 2H), 1,7 (s, 3H), 1,2 (t, 2H), 1,0-0,9 (t, 2H). CL-EM: 98,7%, m/z = 535,7 (M+1). HPLC: 99,32%

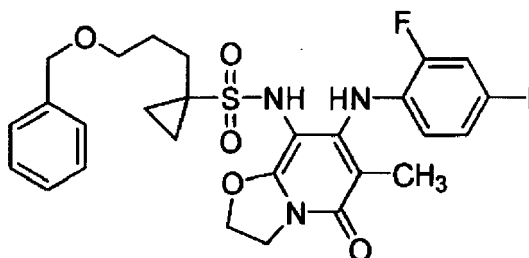
Ejemplo 12

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(3-hidroxipropil)-ciclopropanosulfónico (12A):



(12A)

Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(3-benciloxipropil)-ciclopropanosulfónico (I-12a):



Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 0,5 g, 1,246 mmol) en piridina (5 ml) con cloruro de 1-(3-benciloxi-propil)-ciclopropanosulfonilo (0,39 mg,

1,371 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en CHCl₃) proporcionó 0,23 g del producto (rendimiento del 28%). CL-EM: 93,01%, m/z = 654,0 (M+1). HPLC: 74,6%

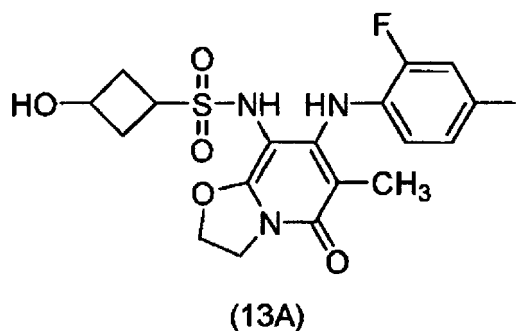
5 Síntesis del compuesto del título; [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(3-hidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (12A):

Se hizo reaccionar [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(3-benciloxi-propil)-ciclopropanosulfónico (0,23 g, 0,352 mmol) en DCM (10 ml) con BCl₃ 1 M (0,12 g, 1,056 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 3 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 4% en CHCl₃) proporcionó 70 mg del producto (rendimiento del 36%).

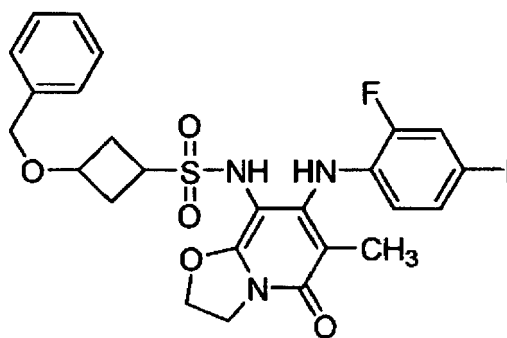
¹H-RMN (400MHz, CD₃OD): δ 7,5-7,4 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1H), 6,5-6,4 (t, 1 H), 4,9-4,8 (t, 2H), 4,4-4,3 (t, 2H), 3,6-3,5 (t, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,7-1,6 (m, 2H), 1,2-1,1 (m, 2H), 0,9-0,8 (t, 2H). CL-EM: 96,73%, m/z = 563,9 (M+1). HPLC: 95,14%

Ejemplo 13

20 Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico (13A):



25 Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-benciloxi-ciclobutanosulfónico (I-13a):



Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 0,53 g, 1,0 mmol) en piridina (4 ml) con cloruro de 3-benciloxi-ciclobutanosulfonilo (0,179 mg, 1,2 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) proporcionó 195 mg del producto (rendimiento del 23,8%).

35 Síntesis del compuesto del título; [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico (13A):

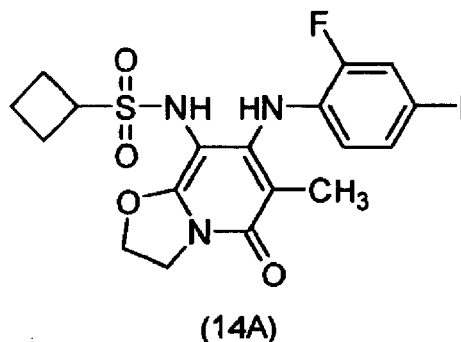
Se hizo reaccionar [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-benciloxi-ciclobutanosulfónico (180 mg, 0,288 mmol) en DCM (10 ml) con BCl₃ 1 M (0,86 ml, 0,864 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 4% en DCM), seguido por HPLC preparativa proporcionó 45 mg del producto (rendimiento del 30%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 7,36 (t, 1H), 6,46-6,40 (m, 1H), 4,87 (t, 2H), 4,48 (dd, 1 H), 4,38 (t, 2H), 4,17-4,08 (m,

1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,73 (s, 3H). CL-EM: 91,1%, m/z = 535,9 (M+1). HPLC: 96,2%

Ejemplo 14

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico (14A):

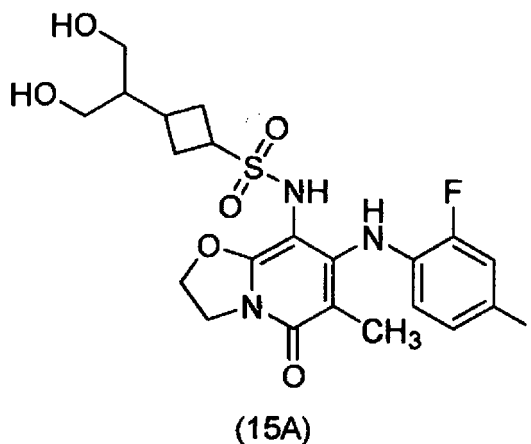


Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 400 mg, 0,99 mmol) en piridina (4 ml) con cloruro de ciclobutanosulfonilo (274 mg, 1,7 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 26 mg del producto (rendimiento del 5%).

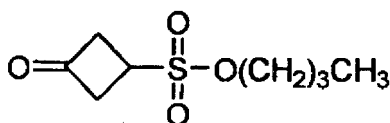
¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 7,50-7,40 (d, 1H), 7,40-7,30 (d, 1H), 6,50-6,40 (t, 1H), 4,90-4,80 (t, 2H), 4,40-4,30 (t, 2H), 4,10-3,90 (m, 1 H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,80-1,70 (s, 3H). CL-EM: 96%, m/z = 519,9 (M+1). HPLC: 96,5%.

Ejemplo 15

Síntesis de 3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)ciclobutano-1-sulfonamida (15A):



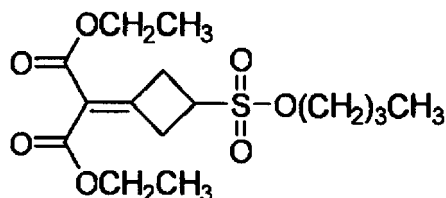
Síntesis del producto intermedio 3-oxociclobutano-1-sulfonato de butilo (I-15a):



Se añadió clorocromato de piridinio (10,3 g, 48,07 mmol) a una disolución enfriada de 3-hidroxociclobutano-1-sulfonato de butilo (5 g, 24,03 mmol) en DCM seco (50 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 40% en hexano). Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se filtró y se concentró el filtrado para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15% en hexano) proporcionó 2,8 g del producto (rendimiento del 58%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 4,4-4,3 (t, 3H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,7-3,6 (m, 2H), 3,5-3,4 (m, 2H), 1,8-1,7 (q, 2H), 1,5-1,4 (q, 2H), 1,0-0,9 (t, 3H).

5 Síntesis del producto intermedio 2-(3-(butoxisulfonyl)ciclobutiliden)malonato de dietilo (I-15b):

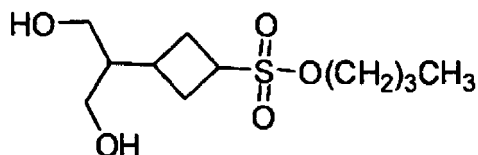


10 Se añadió TiCl_4 (0,5 ml, 4,854 mmol) a una disolución de THF (25 ml) y CCl_4 (5 ml) a 0°C . A esto le siguió la adición de 3-oxociclobutano-1-sulfonato de butilo (0,5 g, 2,42 mmol) a 0°C y malonato de dietilo (0,38 ml, 2,42 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 5 minutos. Entonces se añadió piridina (0,78 ml, 9,68 mmol) en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 30% en hexano). Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de bicarbonato de sodio, disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 13% en hexano) proporcionó 200 mg del producto (rendimiento del 25%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 4,3-4,2 (m, 6H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 4H), 1,8-1,7 (q, 2H), 1,5-1,4 (q, 2H), 1,3 (t, 6H), 1,0-0,9 (t, 3H).

20

Síntesis del producto intermedio 3-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)ciclobutano-1-sulfonato de butilo (I-15c):

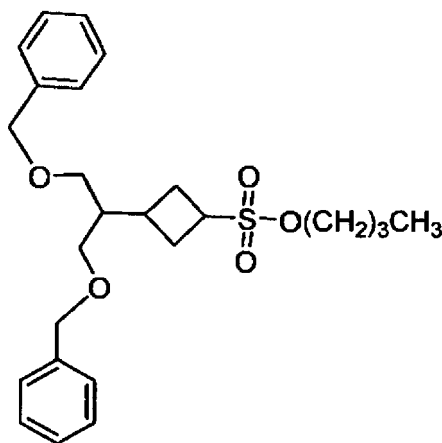


25 Se añadió borano-DMS (0,2 ml, 2,3 mmol) a una disolución de 2-(3-(butoxisulfonyl)ciclobutiliden)malonato de dietilo (0,2 g, 0,575 mmol) en THF (5 ml) y se agitó la masa de reacción resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N y se extrajo usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70% en hexano) proporcionó 0,13 g del producto (rendimiento del 74%).

30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 4,2 (t, 2H), 3,9-3,6 (m, 4H), 2,5-2,4 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 3H), 1,7-1,6 (m, 2H), 1,5-1,4 (q, 2H), 1,0-0,9 (t, 3H). CL-EM: 99%, m/z = 266 ($M+1$)

35 Síntesis de 3-(1,3-bis(benciloxi)propan-2-il)ciclobutano-1-sulfonato de butilo (I-15d):

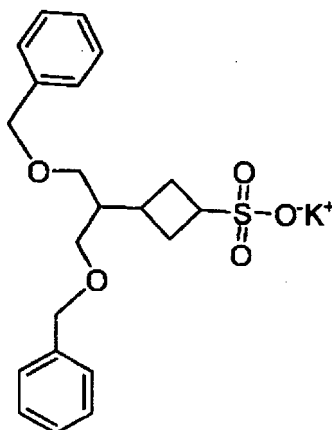


40 Usando las mismas condiciones de reacción, el procedimiento y el tratamiento final que se describen para el producto intermedio I-25a (a continuación), se hizo reaccionar 3-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)ciclobutano-1-sulfonato de

butilo (0,13 g, 0,489 mmol) con bromuro de bencilo (0,13 ml, 1,075 mmol), NaH al 60% (60 mg, 1,467 mmol) y THF (5 ml) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 8% en hexano) proporcionó 0,07 g del producto (rendimiento del 78%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,4-7,2 (m, 10H), 4,5-4,4 (d, 4H), 4,2-4,1 (t, 2H), 3,5-3,4 (d, 4H), 3,6-3,8 (m, 1H), 2,5-2,3 (m, 5H), 2,0-1,9 (m, 1 H), 1,7-1,6 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 2H), 1,0-0,9 (t, 3H). CL-EM: 87%, $m/z = 446$ (M+1)

Síntesis del producto intermedio 3-(1,3-bis(benciloxi)propan-2-il)ciclobutano-1-sulfonato de potasio (I-15d):



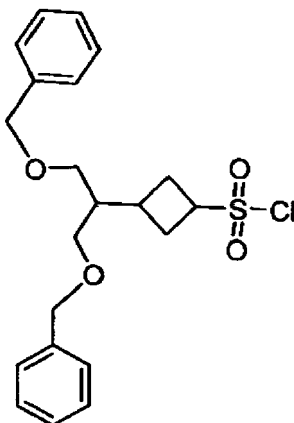
10

Usando las mismas condiciones de reacción, el procedimiento y el tratamiento final que se describen para el producto intermedio I-25b (a continuación), se hizo reaccionar 3-(1,3-bis(benciloxi)propan-2-il)ciclobutano-1-sulfonato de butilo (0,1 g, 0,22 mmol) con KSCN (24 mg, 0,24 mmol) y mezcla de DME-agua (2 ml) para proporcionar 0,07 g del producto (rendimiento del 83%).

15

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 300MHz): δ 7,4-7,2 (m, 10H), 4,4-4,3 (m, 4H), 3,4-3,3 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 2H), 1,9-1,6 (m, 4H)

20 Síntesis del producto intermedio cloruro de 3-(1,3-bis-benciloxi)propan-2-il)ciclobutano-1-sulfonilo (I-15f):



25

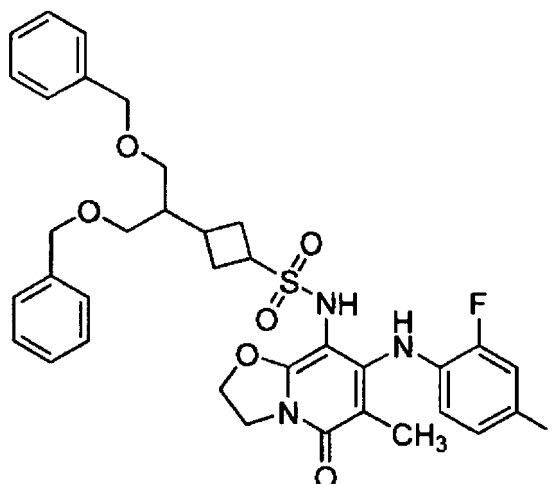
Usando las mismas condiciones de reacción, el procedimiento y el tratamiento final que se describen para la preparación del producto intermedio I-25c (a continuación), se hizo reaccionar 3-(1,3-bis(benciloxi)propan-2-il)ciclobutano-1-sulfonato de potasio (0,5 g, 1,168 mmol) con POCl_3 (0,22 ml, 2,336 mmol), diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,336 mmol) y DCM (20 ml) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 8% en hexano) proporcionó 0,32 g del producto (rendimiento del 68%).

30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,4-7,2 (m, 10H), 4,5-4,4 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 4H), 2,6-2,4 (m, 4H), 2,1-1,9 (m, 1H)

35

Síntesis del producto intermedio 3-(1,3-bis(benciloxi)propan-2-il)-N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazol[3,2-a]piridin-8-il)ciclobutano-1-sulfonamida (I-15g):



Usando las mismas condiciones de reacción y el procedimiento que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 0,22 g, 0,539 mmol) con cloruro de 3-(1,3-bis(benciloxi)propan-2-il)ciclobutano-1-sulfonilo (0,21 g, 0,539 mmol) en piridina seca (2 ml) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 80% en hexano) proporcionó 0,3 g del producto (rendimiento del 71%). CL-EM: 80%, m/z = 773 (M+1)

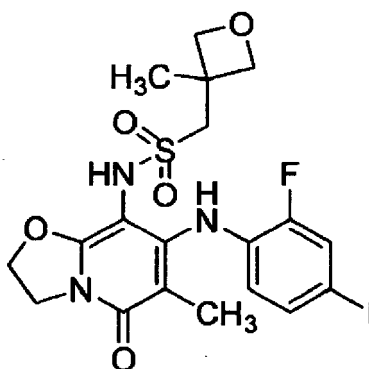
Síntesis del compuesto del título: 3-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)ciclobutano-1-sulfonamida (15A):

Se hizo reaccionar 3-(1,3-bis(benciloxi)propan-2-il)-N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)ciclobutano-1-sulfonamida (0,3 g, 0,388 mmol) con BCl_3 1 M (1,1 ml, 1,164 mmol) y DCM (10 ml) a 0°C durante 30 minutos para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 8% en cloroformo) proporcionó 60 mg del producto (rendimiento del 26%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD): δ 7,5 (d, 1 H), 7,4 (d, 1H), 6,5 (t, 1H), 4,4-4,3 (t, 2H), 3,9 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 5H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,3-2,2 (m, 3H), 1,7 (s, 3H), 1,7-1,6 (m, 2H). CL-EM: 90,98%, m/z = 593,9 (M+1). HPLC: 95,12%

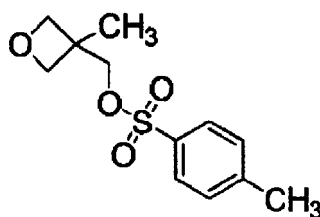
Ejemplo 16

Síntesis de N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazo[3,2-a]piridin-8-il)-1-(3-metiloxetan-3-il)metanosulfonamida (16A):



(16A)

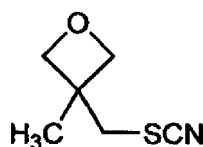
Síntesis del producto intermedio 4-metilbencenosulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo (I-16a):



Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (5,6 g, 29,41 mmol) a una disolución enfriada de (3-metiloxetan-3-il)metanol (2 g, 19,60 mmol) en piridina (25 ml) a 0°C y se agitó la masa de reacción resultante a 0°C durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 20% en hexano). Se vertió la masa de reacción en agua con hielo, se agitó durante 30 minutos, se recogió el sólido formado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar 2,5 g del producto (rendimiento del 50%).

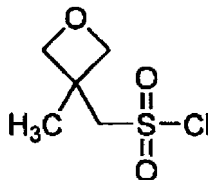
¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 4,4 (m, 4H), 4,1 (s, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,3 (s, 3H). CL-EM: 99,13%, m/z = 256 (M+1)

Síntesis del producto intermedio 3-metil-3-(tiocianatometil)oxetano (I-16b):



Se añadió KSCN (0,75 g, 7,81 mmol) a una disolución de 4-metilbencenosulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo (1 g, 3,90 mmol) en etanol (25 ml) y se calentó la masa de reacción resultante a 85°C durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 30% en hexano). Se concentró la masa de reacción a presión reducida para proporcionar 1,7 g del producto bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del producto intermedio cloruro de (3-metiloxetan-3-il)metanosulfonilo (I-16c):



Se purgó gas cloro a través de una disolución enfriada de 3-metil-3-(tiocianatometil)oxetano (1,7 g) en agua (10 ml) a 0°C durante 30 minutos. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 30% en hexano). Se extrajo la masa de reacción usando éter. Se lavó la fase de éter con disolución de bisulfito de sodio, disolución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,3 g del producto bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H-RMN (CDCl₃, 300M Hz): δ 4,7 (d, 2H), 4,5-4,4 (d, 2H), 4,2 (s, 2H), 1,7 (s, 3H).

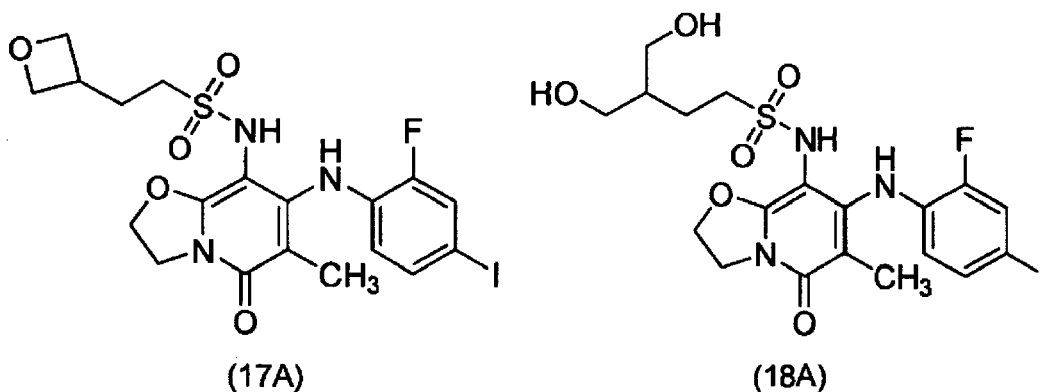
Síntesis del compuesto del título; N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazol[3,2-a]piridin-8-il)-1-(3-metiloxetan-3-il)metanosulfonamida (16A):

Usando las mismas condiciones de reacción y el procedimiento que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazol[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 0,2 g, 0,499 mmol) con cloruro de (3-metiloxetan-3-il)metanosulfonilo (0,13 g, 0,748 mmol) en piridina seca (3 ml) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 25 mg del producto (rendimiento del 9%).

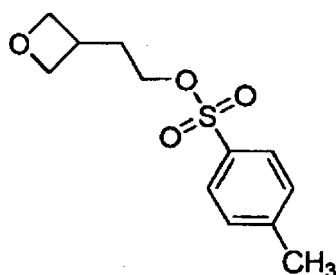
¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 7,5 (d, 1H), 7,4 (d, 1 H), 6,5 (t, 1 H), 4,9-4,8 (t, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,40-4,35 (t, 2H), 4,3 (d, 2H), 3,6 (s, 2H), 1,8 (s, 3H), 1,6 (s, 3H). CL-EM: 92,56%, m/z = 549,5 (M+1). HPLC: 92,40%

Ejemplos 17 y 18

Síntesis de N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazol[3,2-a]piridin-8-il)-2-(oxetan-3-il)etanosulfonamida (17A):



Síntesis del producto intermedio 4-metilbencenosulfonato de 2-(oxetan-3-il)etilo (I-17a):

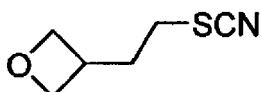


5

Usando las mismas condiciones de reacción y el procedimiento que se describieron para la preparación del producto intermedio (I-16a), se hizo reaccionar 2-(oxetan-3-il)etanol (1 g, 6,944 mmol) con cloruro de p-toluenosulfonilo (1,9 g, 10,416 mmol) en piridina seca (10 ml) para proporcionar el producto bruto. Se vertió la masa de reacción en agua con hielo y se extrajo usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, disolución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20% en hexano) proporcionó 1 g del producto (rendimiento del 40%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 7,8 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 4,7 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 4,0 (t, 2H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,1-2,0 (m, 2H)

Síntesis del producto intermedio 3-(2-tiocianatoetil)oxetano (I-17b):

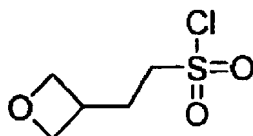


20

Usando las mismas condiciones de reacción, el procedimiento y el tratamiento final que se describen para la preparación del producto intermedio (I-16b), se hizo reaccionar 4-metilbencenosulfonato de 2-(oxetan-3-il)etilo (1 g, 3,90 mmol) con KSCN (0,75 g, 7,81 mmol) en etanol (20 ml) para proporcionar 1,7 g del producto bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Síntesis del producto intermedio cloruro de 2-(oxetan-3-il)etanosulfonilo (I-17c):



30

Usando las mismas condiciones de reacción, el procedimiento y el tratamiento final que se describen para la preparación del producto intermedio (I-16c), se purgó 3-(2-tiocianatoetil)oxetano (1 g) en agua (10 ml) con gas cloro durante 30 minutos para proporcionar 0,4 g del producto (rendimiento del 56%) que se usó para la siguiente reacción con purificación y caracterización.

35

Síntesis del compuesto del título: N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazol[3,2-a]piridin-8-il)-2-(oxetan-3-il)etanosulfonamida (17A):

Usando las mismas condiciones de reacción y el procedimiento que se describieron para la preparación del ejemplo 7A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-oxazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-7f: 0,2 g, 0,673 mmol) con cloruro de 2-(oxetan-3-il)etanosulfonilo (0,18 g, 1,009 mmol) en piridina seca (3 ml) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa, seguido por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 3% en cloroformo) proporcionó 20 mg del compuesto (17A) (rendimiento del 9%) y 3 mg del subproducto hidrolizado (compuesto (17B)).

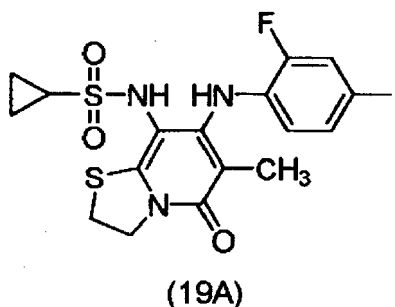
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD): δ 7,5 (d, 1 H), 7,4 (d, 1H), 6,4 (t, 1 H), 4,9-4,8 (m, 4H), 4,4 (m, 4H), 3,1 (m, 3H), 2,2 (m, 2H), 1,8 (s, 3H). CL-EM: 100%, m/z = 549,8 (M+1). HPLC: 95,97%

Subproducto del ejemplo 17A: N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butano-1-sulfonamida (18A):

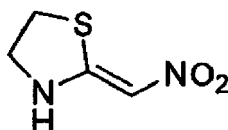
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD): δ 7,5 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,5 (t, 1H), 4,8 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 3,6-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (s, 3H), 1,75 (m, 1H). CL-EM: 89%, m/z = 568 (M+1). HPLC: 90,96%

Ejemplo 19

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (19A):



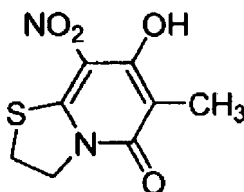
Síntesis del producto intermedio 2-nitrometilen-tiazolidina (I-19a):



Se añadió TEA (1,8 ml, 13,20 mmol) a una disolución de 1,1-bis-metilsulfanil-2-nitro-eteno (I-1b: 1,45 g, 8,802 mmol) y 2-amino-etanotiol (1 g, 8,802 mmol) en etanol (20 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 70% en hexano). Se concentró la mezcla de reacción para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70% en hexano) proporcionó 0,6 g del producto (rendimiento del 31%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,2-9,1 (s a, 1H), 7,2-7,1 (s a, 1 H), 4,0-3,6 (d, 2H), 3,5-3,1 (d, 2H). Pureza por CL-EM: 99,93%, m/z = 147 (M+1)

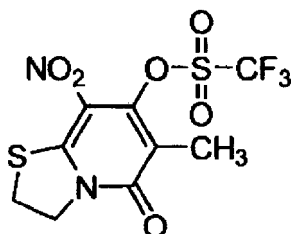
Síntesis del producto intermedio 7-hidroxi-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19b):



Se tomaron 2-nitrometilen-tiazolidina (7,3 g, 50 mmol) y éster bis-(2,4,6-tricloro-fenílico) del ácido 2-metil-malónico (23,8 g, 50 mmol) en xileno (80 ml) en un matraz de reacción y se calentó el matraz a reflujo durante 3 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se enfrió la mezcla de reacción, se concentró y se repartió entre DCM y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se mantuvo el producto bruto a 0°C durante la noche. Se recogió el sólido formado y se lavó con hexano y éter para proporcionar 5,3 g del producto (rendimiento del 46%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 11,2 (s, 1H), 4,7-4,6 (t, 2H), 3,5-3,4 (t, 2H), 2,1-2,0 (s, 3H). CL-EM: 100%, m/z = 229 (M+1)

5 Síntesis del producto intermedio éster 6-metil-8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (I-19c):

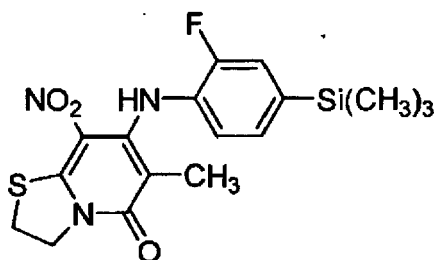


10 Se añadió anhídrido trifílico (3,4 g, 12,06 mmol) a una disolución con agitación de 7-hidroxi-6-metil-8-nitro-2,3-dihidrotiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (2,5 g, 10,96 mmol) y TEA (2,3 ml, 16,44 mmol) en DCM (20 ml) a -70°C . Se agitó la mezcla resultante a de -70°C a -50°C durante 2 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante CCF (acetato de etilo al 50% en hexano). Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se extinguió con disolución de bicarbonato.

15 Se lavó la fase orgánica con disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó 0,9 g del producto (rendimiento del 38%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4,7-4,6 (t, 2H), 3,5-3,4 (t, 2H), 2,1-2,0 (s, 3H) CL-EM: 100%, m/z = 361 (M+1)

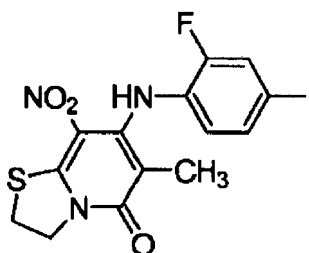
20 Síntesis del producto intermedio 7-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19d):



25 Se hizo reaccionar éster 6-metil-8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,9 g, 2,5 mmol) con 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (0,5 g, 2,75 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (138 mg, 0,15 mmol), fosfato de potasio (0,7 g, 3,75 mmol) y xantphos (87 mg, 0,15 mmol) en tolueno (30 ml) a 110°C durante 3 horas para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó 0,75 g del producto (rendimiento del 76%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9,0-8,9 (s a, 1H), 7,3-7,1 (m, 2H), 6,8-6,6 (t, 1H), 4,7-4,5 (t, 2H), 3,4-3,3 (t, 2H), 1,8-1,7 (s, 3H), 0,3-0,2 (s, 9H) CL-EM: 97,55%, m/z = 393,9 (M+1)

35 Síntesis del producto intermedio 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19e):

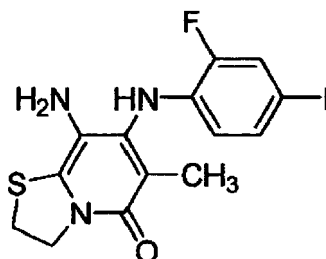


40 Se añadió 7-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (0,5 g, 1,27 mmol) en DCM (10 ml) a tetrafluoroborato de plata (0,74 g, 3,81 mmol) en DCM (10 ml) previamente desgasificado con nitrógeno a -60°C y se agitó la mezcla resultante a -60°C durante 30 minutos. A esto le siguió la adición de monoclóruo de yodo (1,3 ml, 1,399 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos adicionales a de

-60°C a -50°C. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 50% en hexano). Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se extinguió con disolución de tiosulfato de sodio, se filtró a través de Celite y se extrajo el filtrado con DCM. Se lavó la fase orgánica con disolución de NH₃, disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) proporcionó 0,45 g del producto (rendimiento del 80%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 8,9 (s, 1 H), 7,5-7,4 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1 H), 6,5 (t, 1H), 4,8-4,6 (t, 2H), 3,5-3,3 (t, 2H), 1,8-1,7 (s, 3H) CL-EM: 98,6%, m/z = 445,9 (M-1)

10 Síntesis del producto intermedio 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19f):



15 Se añadieron HCl concentrado (0,3 ml) y SnCl₂·H₂O (0,15 g, 0,671 mmol) a 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (0,1 g, 0,22 mmol) en etanol (3 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 100%). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se basificó con disolución saturada de bicarbonato y se filtró a través de Celite. Se extrajo el filtrado con DCM. Se lavó la fase orgánica con disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 0,09 g del producto (rendimiento del 90%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 7,4-7,3 (d, 1H), 7,2-7,1 (d, 1H), 6,3-6,2 (t, 1 H), 5,8 (s, 1H), 4,5 (t, 2H), 3,4-3,3 (t, 2H), 2,8-2,6 (s a, 2H), 1,8-1,7 (s, 3H). CL-EM: 89,9%, m/z = 417,9 (M+1)

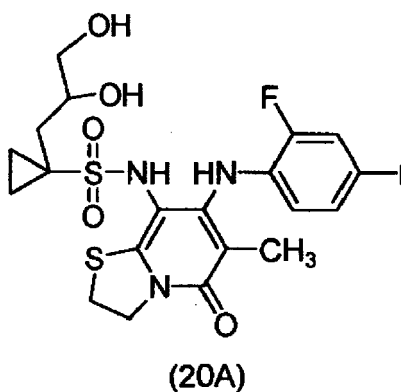
25 Síntesis del compuesto del título, [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (19A):

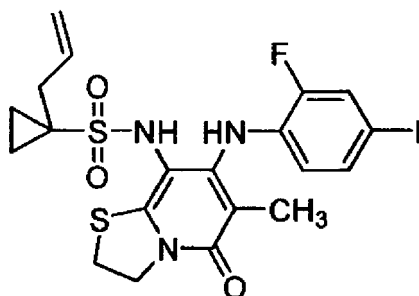
30 Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (34 mg, 0,23 mmol) a una disolución de 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (0,09 g, 0,21 mmol) en piridina (1 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 5% en CHCl₃). Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con HCl 2 N, disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1% en CHCl₃), seguido por HPLC preparativa proporcionó 25 mg del producto (rendimiento del 22%).

¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 7,5-7,4 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1H), 6,4-6,2 (t, 1H), 4,6-4,5 (t, 2H), 3,6-3,5 (t, 2H), 2,7-2,6 (m, 1H), 1,8-1,7 (s, 3H), 1,1-1,0 (m, 4H). CL-EM: 100%, m/z = 522 (M+1) HPLC: 98,8%

Ejemplo 20

40 Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (20A):



Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico (I-20a):

5

Se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19f: 0,3 g, 0,719 mmol) en piridina (3 ml) con cloruro de 1-alil-ciclopropanosulfonilo (0,15 g, 0,863 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) proporcionó 0,21 g del producto (rendimiento del 52%).

10

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,4-7,3 (d, 1 H), 7,3-7,2 (d, 1 H), 6,8 (s a, 1H), 6,3-6,2 (t, 1H), 5,85-5,7 (m, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 5,2-5,15 (d, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,6-4,5 (t, 2H), 3,5-3,4 (t, 2H), 2,8-2,7 (d, 2H), 1,8-1,7 (t, 3H), 0,9-0,8 (m, 4H). CL-EM: 100%, $m/z = 562$ (M+1)

15

Síntesis del compuesto del título, [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico (20A):

20

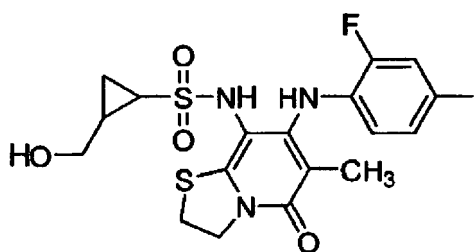
Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del producto intermedio (I-4d) en el ejemplo 4, se hizo reaccionar [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-alil-ciclopropanosulfónico (0,05 g, 0,089 mmol) en THF (2 ml) con N-óxido de N-metoximorfolina (10,5 mg, 0,089 mmol) y tetróxido de osmio (2,2 mg, 0,0089 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en CHCl_3), seguido por HPLC preparativa proporcionó 12 mg del producto (rendimiento del 22%).

25

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-D_6): δ 8,9-8,8 (s, 1 H), 7,6-7,5 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1 H), 7,3-7,2 (s, 1H), 6,4-6,3 (t, 1 H), 4,5-4,3 (t, 2H), 3,7-3,6 (m, 1 H), 3,5-3,2 (m, 6H), 2,3-2,2 (d, 1 H), 1,8-1,6 (m, 1 H), 1,6 (s, 3H), 1,2-1,0 (m, 4H). CL-EM: 91,7%, $m/z = 595,9$ (M+1). HPLC: 90,8%

Ejemplo 21

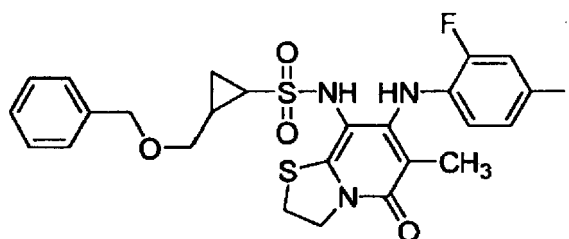
30

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico (21A):

(21A)

35

Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-benciloximetil-ciclopropanosulfónico (I-21a):



Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 19A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19f: 0,2 g, 0,048 mmol) en piridina (2 ml) con cloruro de 2-benciloximetil-ciclopropanosulfonilo (0,13 g, 0,52 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60% en hexano) proporcionó 0,26 g del producto (rendimiento del 86%).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ 7,4-7,2 (m, 7H), 7,0-6,9 (s, 1H), 6,3-6,2 (t, 1 H), 5,9 (s, 1 H), 4,6-4,4 (m, 4H), 3,6-3,3 (m, 2H), 2,6-2,5 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1 H), 1,7 (s, 3H), 1,4-1,2 (m, 1H), 1,2-1,1 (m, 2H), 0,9-0,8 (m, 1H). CL-EM: 100%, m/z = 642 (M+1); HPLC: 92,8%

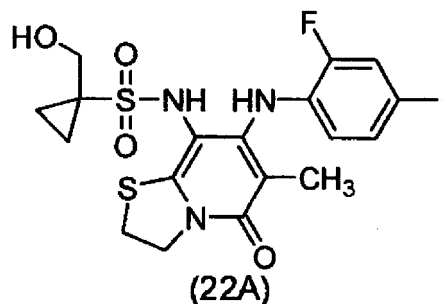
Síntesis del compuesto del título: (2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico (21A):

Se añadió (2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il-amida (0,1 g, 0,156 mmol) a una disolución con agitación de BF₃OEt₂ (0,39 ml, 3,12 mmol) en etanotiol (0,1 ml, 1,56 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por calentamiento durante 4 horas a 40°C. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 10% en DCM). Se extinguió la mezcla de reacción en disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 4% en DCM) proporcionó 25 mg del producto (rendimiento del 31%).

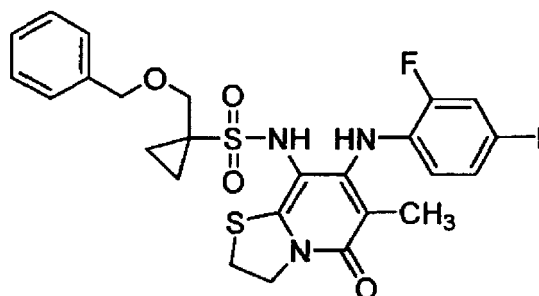
¹H-RMN (300MHz, CD₃O): δ 7,5-7,45 (d, 1 H), 7,4-6,3 (d, 1H), 6,4-6,3 (t, 1 H), 4,6-4,5 (t, 2H), 3,6-3,5 (m, 4H), 2,6-2,5 (m, 1 H), 1,8-1,7 (s, 3H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,3-1,2 (m, 1H), 1,1-1,0 (m, 1H). CL-EM: 96,2%, m/z = 551,9 (M+1). HPLC: 97,19%

Ejemplo 22

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanosulfónico (22A):



Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-benciloximetil-ciclopropanosulfónico (I-22a):



Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 19A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19f: 0,2 g, 0,048 mmol) en piridina (2 ml) con cloruro de 1-benciloximetil-ciclopropanosulfonilo (137 mg, 0,52 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) proporcionó 0,21 g del producto (rendimiento del 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,4-7,3 (d, 1H), 7,25-7,1 (d, 7H), 6,3-6,2 (t, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,6-4,5 (t, 4H), 3,9-3,8 (s, 2H), 3,4-3,3 (t, 2H), 1,7 (s, 3H), 1,5-1,4 (t, 1H), 1,3-1,2 (t, 2H), 1,0-0,9 (t, 1H). CL-EM: 100%. $m/z = 642$ (M+1). HPLC: 90,5%

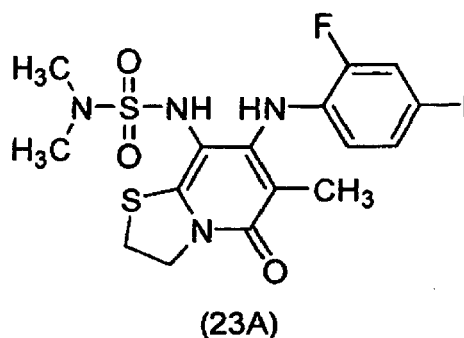
Síntesis del compuesto del título: [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanosulfónico (22A):

Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 21A, se hizo reaccionar [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-benciloximetil-ciclopropanosulfónico (0,2 g, 0,321 mmol) con BF_3OEt_2 (0,79 ml, 6,24 mmol) y etanotiol (0,2 ml, 3,21 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 6 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en CHCl_3) proporcionó 100 mg del producto (rendimiento del 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD): δ 7,6-7,3 (dd, 2H), 6,6-6,5 (t, 1H), 4,6-4,5 (t, 2H), 4,0-3,8 (s, 2H), 3,5-3,4 (t, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,4-1,2 (m, 2H), 0,9-0,8 (t, 2H). CL-EM: 100%, $m/z = 551,7$ (M+1). HPLC: 94,13%

Ejemplo 23

Síntesis de N-[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-dimetilaminosulfonamida (23A):

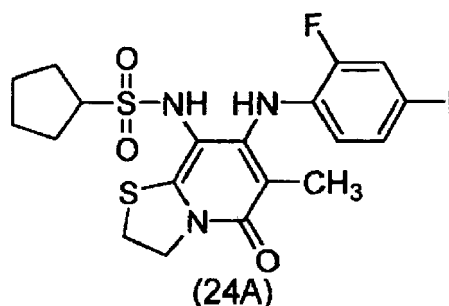


Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 19A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19f: 0,2 g, 0,048 mmol) en piridina (2 ml) con cloruro de dimetilaminosulfonilo (76 mg, 0,528 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2% en CHCl_3) proporcionó 0,08 g del producto (rendimiento del 32%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-D_6): δ 8,8 (s, 1H), 7,6-7,5 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1H), 7,3-7,2 (s, 1H), 6,4-6,2 (t, 1H), 4,5-4,3 (t, 2H), 3,5-3,4 (t, 2H), 2,9-2,6 (s, 6H), 1,65-1,55 (s, 3H). CL-EM: 98,4%, $m/z = 524,9$ (M+1). HPLC: 92,8%

Ejemplo 24

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenyl/amino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopentanosulfónico (24A):

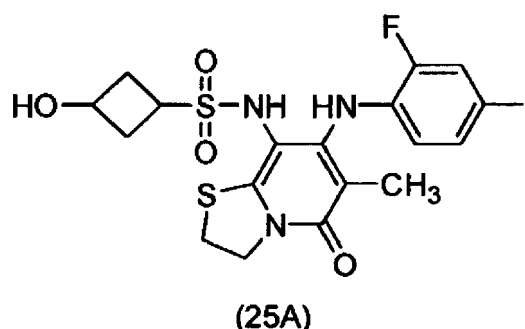


Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 19A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona I-19f: 0,2 g, 0,048 mmol) en piridina (2 ml) con cloruro de ciclopentanosulfonilo (106 mg, 0,528 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 0,03 g del producto (rendimiento del 11%).

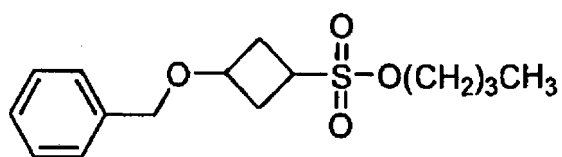
¹H-RMN (300MHz), CD₃OD): δ 7,5-7,4 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1 H), 6,4-6,3 (t, 1 H), 4,6-4,5 (t, 2H), 3,7-3,6 (t, 1H), 3,6-3,5 (t, 2H), 2,2-2 (s, 4H), 1,8-1,55 (m, 7H). CL-EM: 100%, m/z = 549,8 (M+1). HPLC: 92,41%

Ejemplo 25

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico (25A):



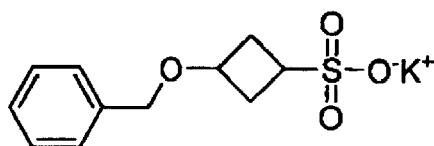
Síntesis del producto intermedio 3-(benciloxi)ciclobutano-1-sulfonato de butilo (I-25a):



Se añadió NaH al 60% (0,95 g, 2,52 (CH₂)₂CH₃ mmol) a una disolución enfriada de 3-hidroxociclobutano-1-sulfonato de butilo (0,35 g, 1,68 mmol) en THF seco (20 ml) a 0°C y se agitó la masa de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto le siguió la adición de bromuro de bencilo (0,43 g, 2,52 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 20% en hexano). Se extinguió la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con disolución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 4% en hexano) proporcionó 0,2 g del producto (rendimiento del 50%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 7,6-7,4 (m, 5H), 4,5 (s, 2H), 4,3 (t, 3H), 4,2-4,1 (m, 1 H), 3,6-3,4 (m, 1H), 2,8-2,5 (m, 4H), 1,8-1,7 (q, 2H), 1,5-1,4 (q, 2H), 1,1-1,0 (t, 3H). CL-EM: 91,3%, m/z = 298 (M+1).

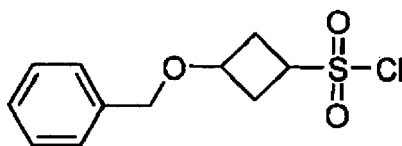
Síntesis del producto intermedio 3-(benciloxi)ciclobutano-1-sulfonato de potasio (I-25b):



Se calentaron KSCN (68 mg, 0,66 mmol) y 3-(benciloxi)ciclobutano-1-sulfonato de butilo (0,18 g, 0,604 mmol) en mezcla de DME-agua (razón 1:1, 4 ml) a 85°C durante la noche. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 50% en hexano). Se concentró la masa de reacción a presión reducida y se lavó el residuo bruto obtenido con éter para proporcionar 0,11 g del producto (rendimiento del 70%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 7,4-7,2 (sa, 5H), 4,4-4,3 (s, 2H), 3,9-3,7 (m, 1H), 2,9-2,7 (m, 1H), 2,4-2,2 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 2H). CL-EM: 99,03%, m/z = 280 (M+1)

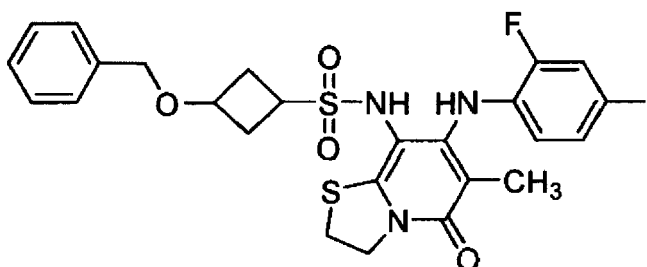
Síntesis del producto intermedio cloruro de 3-(benciloxi)ciclobutano-1-sulfonilo (I-25c):



5 Se añadió POCl_3 (0,34 ml, 3,558 mmol) a una disolución enfriada de 3-(benciloxi)ciclobutano-1-sulfonato de potasio (0,5 g, 1,779 mmol) en DCM seco (10 ml) a 0°C . A esto le siguió la lenta adición de diisopropilamina (0,65 ml, 3,558 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a 0°C durante 2 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (acetato de etilo al 20% en hexano). Se extrajo la mezcla de reacción con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 8% en hexano) proporcionó 0,15 g del producto (rendimiento del 38%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,4-7,1 (m, 5H), 4,5 (s, 2H), 4,1-3,9 (m, 2H), 2,9-2,6 (m, 4H)

15 Síntesis del producto intermedio [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-benciloxi-ciclobutanosulfónico (I-25d):



20 Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 19A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19f: 0,15 g, 0,35 mmol) en piridina (2 ml) con cloruro de 3-benciloxi-ciclobutanosulfonylo (0,1 g, 0,39 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) proporcionó 0,1 g del producto (rendimiento del 43%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,4-7,2 (m, 7H), 6,9-6,8 (s, 1H), 6,3-6,2 (t, 1H), 4,6-4,5 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,0-3,5 (t, 1H), 3,5-3,4 (m, 4H), 2,7-2,5 (m, 4H), 1,8 (s, 3H). CL-EM: 85%, m/z = 641,9 (M+1)

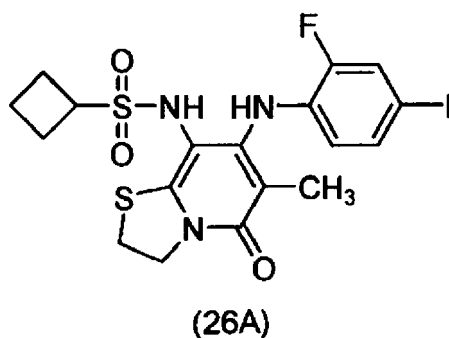
30 Síntesis del compuesto del título: [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico (25A):

35 Se añadió BCl_3 1 M (0,46 ml, 0,468 mmol) a una disolución de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-benciloxi-ciclobutanosulfónico (0,1 g, 0,156 mmol) en DCM seco (3 ml) a -78°C . Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 3 horas. Se monitorizó la reacción mediante CCF (MeOH al 10% en CHCl_3). Se extinguió la mezcla de reacción con metanol, se basificó con disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 4% en CHCl_3), seguido por HPLC preparativa proporcionó 0,015 g del producto (rendimiento del 18%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD): δ 7,5-7,4 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1H), 6,4-6,3 (t, 1H), 4,6-4,5 (t, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 3H), 2,7-2,6 (m, 2H), 2,4-2,2 (m, 2H), 1,8 (s, 3H). CL-EM: 91,4%, m/z = 551,9 (M+1). HPLC: 94,6%

Ejemplo 26

45 Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico (26A):

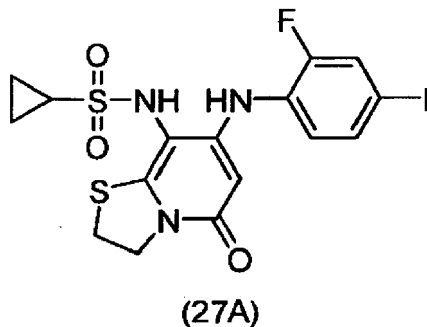


Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 19A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-19f: 0,1 g, 0,23 mmol) en piridina (2 ml) con cloruro de ciclobutanosulfonylo (0,04 g, 0,20 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 15 mg del producto (rendimiento del 12%).

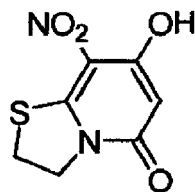
¹H-RMN (300MHz, CD₃OD): δ 7,5-7,4 (d, 1H), 7,4-7,3 (d, 1H), 6,4-6,3 (t, 1H), 4,6-4,5 (t, 2H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 2H), 2,5-2,3 (m, 4H), 2,1-1,9 (m, 2H), 1,8 (s, 3H). CL-EM: 95,5%, m/z = 535,9 (M+1). HPLC: 90,9%

Ejemplo 27

Síntesis de [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (27A):



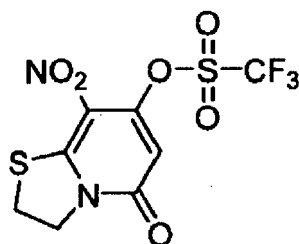
Síntesis del producto intermedio 7-hidroxi-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-27a):



Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del producto intermedio (I-19b), se hizo reaccionar 2-nitrometilen-tiazolidina (0,65 g, 4,45 mmol) con éster bis-(2,4,6-tricloro-fenílico) del ácido malónico (1,5 g, 4,45 mmol) en xileno (10 ml) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%) proporcionó 0,3 g del producto (rendimiento del 33%).

¹H-RMN (300MHz, DMSO-D₆): δ 11,6 (sa, 1H), 5,6-5,5 (s, 1H), 4,5-4,5 (t, 2H), 3,5-3,3 (t, 2H). CL-EM: 100%, m/z = 214,9 (M+1)

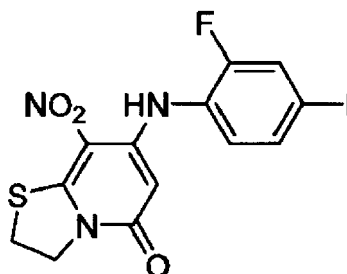
Síntesis del producto intermedio éster 8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-7-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (I-27b):



5 Se hizo reaccionar 7-hidroxi-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (0,3 g, 1,40 mmol) en DCM (10 ml) con anhídrido triflico (0,26 ml, 1,54 mmol) y TEA (0,29 ml, 2,10 mmol) a -78°C . Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 2 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó 0,27 g del producto (rendimiento del 56%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, $\text{DMSO-}D_6$): δ 6,5 (s, 1H), 4,6-4,4 (t, 2H), 3,6-3,5 (t, 2H). CL-EM: 100%, $m/z = 346,8$ (M+1)

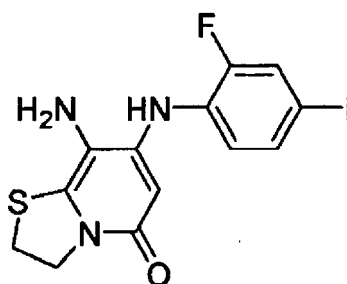
10 Síntesis del producto intermedio 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-27c):



15 Se hizo reaccionar éster 8-nitro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-7-ilico del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,6 g, 1,7 mmol) con 2-fluoro-4-yodo-fenilamina (0,45 g, 1,9 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (38 mg, 0,17 mmol), BINAP (0,1 g, 0,17 mmol) y carbonato de cesio (0,84 g, 2,6 mmol) en tolueno (20 ml) a reflujo durante 3 horas para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó 90 mg del producto (rendimiento del 12%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9,4 (s, 1H), 7,6-7,5 (t, 2H), 7,2-7,1 (t, 1H), 5,5-5,4 (s, 1H), 4,7-4,5 (t, 2H), 3,5-3,3 (t, 2H). CL-EM: 94,84%, $m/z = 433,7$ (M+1)

Síntesis del producto intermedio 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (I-27d):



25 Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del producto intermedio (I-19f), se hizo reaccionar 7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-8-nitro-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (0,08 g, 0,181 mmol) en etanol (2 ml) con $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,12 g, 0,541 mmol) y HCl concentrado (0,5 ml) para proporcionar 0,08 g de producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM: 59%, $m/z = 403,9$ (M+1).

30 Síntesis del compuesto del título: [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (27A):

35 Usando las mismas condiciones de reacción y el tratamiento final que se describieron para la preparación del ejemplo 19A, se hizo reaccionar 8-amino-7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-2,3-dihidro-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona (0,08 g, 0,199 mmol) en piridina (1 ml) con cloruro de ciclopropilsulfonilo (33 mg, 0,238 mmol) para proporcionar el producto bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó 20 mg del producto (rendimiento del 20%).

40

¹H-RMN (300MHz, DMSO-D₆): δ 9,0 (s, 1H), 7,8-7,7 (d, 1 H), 7,6-7,5 (d, 2H), 7,2-7,1 (t, 1H), 5,1 (s, 1H), 4,4-4,2 (t, 2H), 3,5-3,3 (t, 2H), 2,9-2,7 (m, 1H), 1,0-0,8 (m, 4H). CL-EM: 97,87%, m/z = 507,9 (M+1). HPLC: 99,35%

DATOS FARMACOLÓGICOS

5

La utilidad de los compuestos de la presente invención puede demostrarse usando uno cualquiera de los siguientes procedimientos de prueba:

10 Se usa un ensayo de cascada de BRAF-MEK-ERK para evaluar los efectos de los compuestos como inhibidores de la ruta de MAP cinasa. Se establece un ensayo de cascada enzimática usando las enzimas BRAF cinasa activada humana recombinante (V599E) (n.º de cat. 14-557), MEK1 cinasa no activa de longitud completa humana (n.º de cat. 14-706) y MAP cinasa 2/ERK2 no activa de longitud completa humana (n.º de cat. 14-536) adquiridas de Upstate. Se usa tecnología de detección por TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución temporal) para la lectura. La disolución de tampón de ensayo contiene Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Tween 20 al 0,01%, BRAF activada 0,1 nM, MEK1 no activa 2 nM, ERK2 no activa 10 nM, ATP 100 μM y sustrato de péptido de biotina de cadena larga 500 nM (LCB-FFKNIVTPRTPPP) en un formato de 384 pocillos. Se detiene la reacción de las cinasa tras 90 minutos con EDTA 10 mM y se añade mezcla de detección Lance (anticuerpo frente a fosfo-serina/treonina marcado con EU 2 nM (n.º de cat. AD0176-Perkin Elmer), SA-APC 20 nM (n.º de cat. CR130-100-Perkin Elmer). Se lee la señal de TR-FRET (excitación a 340 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) con un tiempo de retardo de 50 μs en un fluorímetro Victor3 V. Se calculan los datos usando la razón de lecturas a 665 nm con respecto a 615 nm. La concentración final de DMSO es del 2,5% en el ensayo. Se examinan los compuestos a una concentración de 10 μM con preincubación de las enzimas en presencia de compuesto de prueba durante 45 minutos.

25 Se determina cada CI50 individual usando una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos generada mediante el software GraphPad Prism versión 4 (San Diego, California, EE.UU.) usando ajuste de curva de regresión lineal para una respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable).

30 Se establece un ensayo de MAP cinasa *in vitro* usando MAP cinasa 2/ERK2 activada (n.º de cat. 14-550) obtenida de Upstate. Se usa tecnología de detección por TR-FRET para la lectura.

35 La disolución de tampón de ensayo contiene Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Tween 20 al 0,01%, ERK2 activada 1 nM, ATP 100 μM y sustrato de péptido de biotina de cadena larga 500 nM (LCB-FFKNIVTPRTPPP) en un formato de 384 pocillos. Se detiene la reacción de las cinasas tras 90 minutos con EDTA 10 mM y se añade mezcla de detección Lance (anticuerpo frente a fosfo-serina/treonina marcado con EU 2 nM Eu (n.º de cat. AD0176-Perkin Elmer), SA-APC 20 nM (n.º de cat. CR130-100-Perkin Elmer). Se lee la señal de TR-FRET (excitación a 340 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) con un tiempo de retardo de 50 μs en un fluorímetro Victor3 V. Se calculan los datos usando la razón de lecturas a 665 nm con respecto a 615 nm. La concentración final de DMSO es del 2,5% en el ensayo. Se examinan los compuestos a una concentración de 10 μM con preincubación de las enzimas en presencia de compuesto de prueba durante 45 minutos.

45 Se normaliza el ensayo de unión a filtro radiactivo usando BRAF cinasa humana activa recombinante (V599E) (n.º de cat. 14-557) y cinasa muerta MEK1 (K97R) (n.º de cat. 14-737) adquiridas de Upstate. Se mide la incorporación de ³²P en MEK1 (K97R) mediante BRAF (V599E) con condiciones de tampón de ensayo final de Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, sacarosa 100 mM, ortovanadato de sodio 100 μM, ATP 5 μM y 2 μCi de [γ-³²P] ATP y 500 mg de sustrato muerto de MEK1 cinasa. Se detiene la reacción enzimática tras 120 minutos con HCl (ácido clorhídrico) 8 N y ATP 1 mM. Se dispone en manchas la disolución sobre papel de filtro P81 y se lava 4 veces con ácido ortofosfórico al 0,75% y por último con acetona. Se leen los papeles de filtro P81 secados en un contador de centelleo Micro-beta Trilux. La concentración final de DMSO es del 1% en el ensayo. Se examinan los compuestos a una concentración de 10 μM con preincubación de las enzimas en presencia de compuesto de prueba durante 45 minutos.

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

55

Se establece el ensayo de viabilidad celular en células A375 en un formato de 96 pocillos usando XTT.

60 XTT es una sal de tetrazolio amarilla que se escinde formando un colorante de formazán naranja por las mitocondrias de células metabólicamente activas. El procedimiento permite la determinación rápida en una placa de microtitulación, dando resultados sensibles y reproducibles.

65 Se hacen crecer células A375 en medio DMEM que contiene FBS al 10% y piruvato de sodio 1 mM. Se tripsinizan las células y se siembran a 1000 células/pocillos. Tras permitir que las células se adhieran durante la noche, se añade el compuesto a los pocillos a las siguientes concentraciones finales: 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,001 y 0,0001 μM. Se establece el ensayo por triplicado para cada concentración. Se mantienen las concentraciones de

5 DMSO al 0,5%/pocillo. Tres días tras la adición del compuesto, se realiza en ensayo de XTT. Se lavan los pocillos una vez con PBS. Se añaden 100 µl de medio DMEM sin rojo fenol o FBS a cada pocillo. Se prepara una disolución de trabajo de XTT que contiene XTT 1 mg/ml y 100 µl de PMS (concentración madre de 0,383 mg/ml) por 5 ml. Se añaden 50 µl de la disolución de trabajo de XTT a cada pocillo. Se lee la absorbancia de la placa a 465 nm usando un aparato Spectramax 190 (Molecular Devices). La absorbancia de los pocillos con medio y XTT solo, pero sin células, se considera el blanco y se resta de las lecturas de todos los pocillos.

10 Se calcula el porcentaje de viabilidad considerando el valor restado del blanco de los pocillos tratados con DMSO solo como viables al 100%. Se calculan los valores de GI₅₀ usando Graphpad Prism, usando ajuste de curva de regresión no lineal para una respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable).

15 El ensayo de viabilidad celular se describe adicionalmente en Scudiero, *et al.*, Cancer Research (1988) 48, 4827-4833; Weislow, *et al.*, J. Natl. Cancer Institute, (1989) 81, 577-586; y Roehm, *et al.*, J. Immunol. Methods [1991]142:257-265.

Se evaluaron los compuestos de los ejemplos anteriores como inhibidores de la ruta de MAP cinasa en un ensayo de cascada enzimática de BRAF-MEK-ERK y en el ensayo de viabilidad celular descritos anteriormente. Se recopilan los resultados en la tabla 1 a continuación.

20

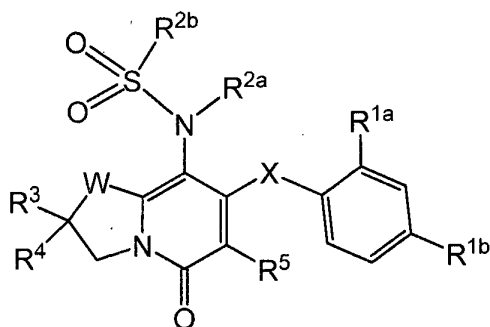
TABLA 1

N.º de ejemplo	Nombre de la IUPAC	% de inhibición	GI ₅₀ , µM
1A	[1-Bencil-7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico	70%	-
2A	[7-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico	100%	0,8
3A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico	100%	0,019
4A	[7-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico	100%	2,88
5A	[7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico	100%	0,293
6A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico	100%	1,38
7A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico	99%	0,026
8A	[7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico	100%	0,122
9A	[7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-ciclopropanosulfónico	100%	0,019
10A	[7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico	100%	0,033
11A	[7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanosulfónico	100%	0,02
12A	[7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(3-hidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico	100%	0,011
13A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico	100%	0,122
14A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico	100%	0,016
15A	3-(1,3-Dihidroxiopropan-2-il)-N-(7-(2-fluoro-4-	100%	1,53

	yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)ciclobutano-1-sulfonamida		
16A	N-(7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-1-(3-metiloxetan-3-il)metanosulfonamida	100%	1,30
17A	N-(7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-2-(oxetan-3-il)etanosulfonamida	100%	1,73
18A	N-(7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butano-1-sulfonamida	100%	4,26
19A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico	100%	0,0003
20A	[7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico	100%	0,054
21A	[7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico	100%	0,158
22A	[7-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanosulfónico	97%	0,061
23A	N-[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-dimetilaminosulfonamida	100%	0,107
24A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopentanosulfónico	100%	0,192
25A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico	100%	0,922
26A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico	100%	0,156
27A	[7-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico	100%	0,064

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (IA)



(IA)

en la que

X es -N(R⁶)-, donde R⁶ es H o alquilo (C₁-C₆);

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente de hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), halógeno, alquil (C₁-C₆)-C(O)-, -C(O)OH, -C(O)-O-alquilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, alquil (C₁-C₆)-NH-C(O)-, di(alquil (C₁-C₆))NC(O)-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(alquil (C₁-C₆))-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-N(alquil (C₁-C₆))-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-S(O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, NH₂-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂- y di(alquil (C₁-C₆))N-SO₂-, donde cada uno de dichos restos alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N- o ciano;

R^{2a} es H o alquilo C₁₋₆;

R^{2b} es un resto químico seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), NR¹⁰R¹², cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en los que dicho resto químico está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, HC(O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, HC(O)-N-alquil (C₁-C₆)-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(alquil (C₁-C₆))-, cicloalquilo monocíclico o heterocicloalquilo monocíclico, donde dicho cicloalquilo y dicho heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, haloalquilo C₁₋₆, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, HC(O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, HC(O)-N-alquil (C₁-C₆)- o alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(alquil (C₁-C₆))-;

W es NR²², O o S;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, hidroxiloalquilo (C₁-C₆) o alcoxilo (C₁-C₆);

R⁵ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₃), o alquilo (C₁-C₃) sustituido con halo;

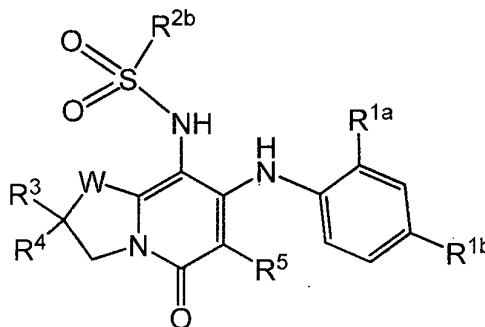
R¹⁰ y R¹² son cada uno independientemente H o un resto químico seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-C(O)-, alcoxilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₄), arilo (C₆-C₁₄), cicloheteroalquilo de 4 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada uno de dichos restos químicos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), di-(alquil (C₁-C₆))amino o ciano; y

R²² es H o un resto químico seleccionado de alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, aril-alquil (C₁-C₆)-, arilalquil (C₁-C₆)- o diaril-alquil (C₁-C₆)-, donde cada uno de dichos restos químicos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), alquinoxilo (C₂-C₆), halógeno, alquil (C₁-C₆)-

C(O)-, -C(O)OH, -C(O)-O-alquilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, alquil (C₁-C₆)-NHC(O)-, di(alquil (C₁-C₆))N-C(O)-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-C(O)-N(alquil (C₁-C₆))-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-N(alquil (C₁-C₆))-, alquil (C₁-C₆)-S-, alquil (C₁-C₆)-S(O)-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, NH₂-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-NH-SO₂- y di(alquil (C₁-C₆))N-SO₂-, donde cada uno de dichos restos alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆) están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N- o ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto de fórmula (IB) según la reivindicación 1,



(IB)

en la que

R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), halógeno, amino o alquil (C₁-C₆)-NH-;

R^{2b} es

(i) cicloalquilo de 3 a 6 miembros, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆), en los que dicho alquilo (C₁-C₆), dicho alqueno (C₂-C₆) y dicho alquino (C₂-C₆) están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 hidroxilos,

(ii) alquilo (C₁-C₆) sustituido con un cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, donde dicho alquilo sustituido está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))-N- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-,

(iii) alqueno (C₂-C₆) sustituido con un cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, donde dicho alqueno sustituido está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))-N- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-,

(iv) alquino (C₂-C₆) sustituido con un cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, donde dicho alquino sustituido está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-S-, alquilo (C₁-C₆) sustituido con halo, amino, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))-N- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-NH-, o

(v) di(alquil (C₁-C₆))amina;

R³ es H;

R⁴ es H o metilo;

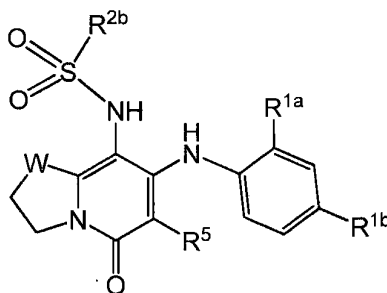
W es NR²², O o S, donde R²² es H, metilo, etilo, fenilo, bencilo o fenetilo;

R⁵ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₃), o alquilo (C₁-C₃) sustituido con halo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^{1a} y R^{1b} son cada uno independientemente halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. Compuesto de fórmula (IC) según la reivindicación 1,



(IC)

en la que

15 R^{1a} es F;
R^{1b} es Br o I;
20 R^{2b} es

(i) cicloalquilo de 3 a 6 miembros, donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo (C₁-C₆), en los que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 hidroxilos,

25 (ii) alquilo (C₁-C₆), donde dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con oxetanilo o de 1 a 3 hidroxilos, o

(iii) -N(CH₃)₂;

30 W es O, S o N(R²²), donde R²² es H o bencilo; y

R⁵ es H, F, Cl, CH₃ o CF₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que W es O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

40 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico;

45 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2-hidroxi-etil)-ciclopropanosulfónico;

50 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanosulfónico;

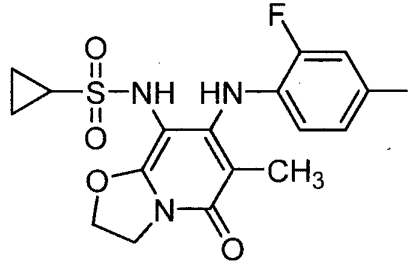
- [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((3-hidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;
- 5 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico;
- [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico;
- 10 3-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)-N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)ciclobutano-1-sulfonamida;
- N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-2-(oxetan-3-il)etanosulfonamida; y
- 15 N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-4-hidroxi-3-(hidroximetil)butano-1-sulfonamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 7. Compuesto según la reivindicación 4, en el que W es S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- 25 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;
- 30 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanosulfónico;
- [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanosulfónico;
- 35 N-[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-dimetilaminosulfonamida;
- [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopentanosulfónico;
- 40 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico;
- 45 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico; y
- [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Compuesto según la reivindicación 4, en el que W es NH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 10. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- 60 [7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- 65 [7-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico;

[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-((2,3-dihidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico; y

5 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 3-hidroxi-ciclobutanosulfónico;

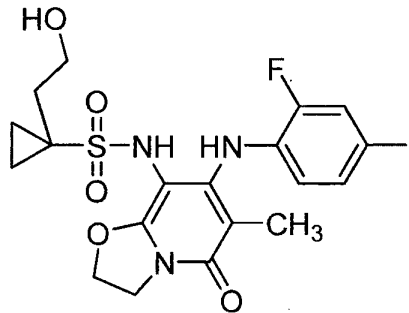
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 11. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



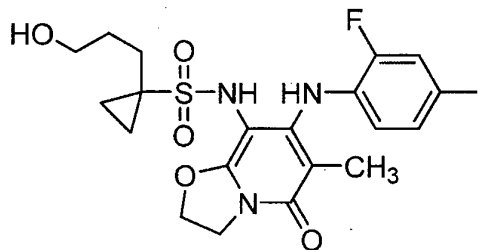
15 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



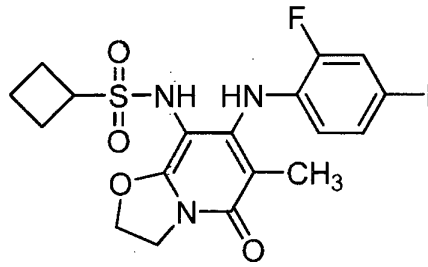
20 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-ciclopropanosulfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 13. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



30 [7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido 1-(3-hidroxi-propil)-ciclopropanosulfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

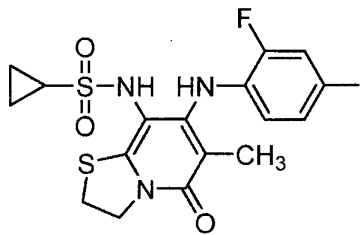
14. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclobutanosulfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

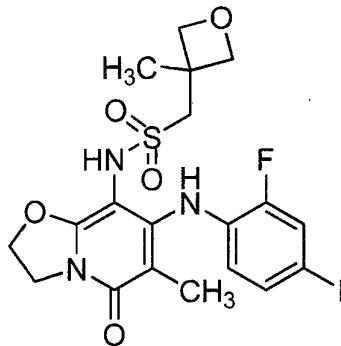
15. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



[7-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6-metil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

16. Compuesto que es



15

N-(7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metil-5-oxo-3,5-dihidro-2H-oxazolo[3,2-a]piridin-8-il)-1-(3-metiloxetan-3-il)metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para su uso en terapia.

19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para su uso según la reivindicación 18, en el que dicha terapia es para tratar una enfermedad, trastorno o síndrome asociado con inhibición de MEK, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita

25

(i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

30

(ii) una composición farmacéutica según la reivindicación 11.

20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 19, en el que dicho sujeto es un ser humano y dicha enfermedad, trastorno o síndrome asociado con inhibición de MEK es cáncer.

35

21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 19, en el que dicho sujeto es un ser humano y dicha enfermedad, trastorno o síndrome asociado con inhibición de MEK es inflamación.
- 5 22. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente farmacéutico (o terapéutico) adicional.
23. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación según la reivindicación 22, en el que al menos un agente farmacéutico (o terapéutico) adicional es un agente anticancerígeno.
- 10 24. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 19, 20 ó 21.
- 15