

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 785**

51 Int. Cl.:

C07D 237/24 (2006.01)

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 213/85 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2006 E 11003827 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2361905**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos de MEK y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

18.05.2005 US 682335 P

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

03.06.2013

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA INC. (50.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US y
ASTRAZENECA AB (50.0%)**

72 Inventor/es:

**STOREY, RICHARD ANTHONY;
BOOTH, REBECCA JANE;
PITTAM, JOHN DAVID;
MARLOW, ALLISON L.;
WALLACE, ELI;
SEO, JEONGBEOB;
LYSSIKATOS, JOSEPH P.;
YANG, HONG WOON;
BLAKE, JIM;
LEONARD, JOHN y
FIELDING, MARK RICHARD**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 405 785 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

Inhibidores heterocíclicos de MEK y métodos de uso de los mismos

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 Esta invención se refiere a una serie de compuestos heterocíclicos novedosos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos. Esta invención también se refiere al uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente en seres humanos y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Descripción del estado de la técnica

- 10 La señalización celular a través de receptores de factores de crecimiento y proteína cinasas es un regulador importante del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación de receptores (es decir PDGF o EGF y otros), activan las rutas de MAP cinasa. Una de las rutas de MAP cinasa más importantes y mejor entendida implicada en el crecimiento celular normal y no controlado es la ruta de Ras/Raf cinasa. Ras unida a GTP activa da como resultado la activación y la fosforilación indirecta de Raf cinasa. Raf fosforila entonces a MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn *et al.*, Methods in Enzymology, 2001, 332, 417-431). MEK activada fosforila entonces sus únicos sustratos conocidos, las MAP cinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK mediante MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 y en Y185 y T183 para ERK2 (Ahn *et al.*, Methods in Enzymology, 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada se dimeriza y entonces se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev *et al.*, Cell, 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluyendo pero sin limitarse a transporte nuclear, transducción de señales, reparación de ADN, ensamblaje y translocación de nucleosoma y procesamiento y traducción de ARNm (Ahn *et al.*, Molecular Cell, 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de las células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2 lo que da como resultado la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis *et al.*, Adv. Cancer Res., 1998, 74, 49-139).

- 25 En enfermedades proliferativas, las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de los receptores de factores de crecimiento, posteriormente a las proteínas de señalización, o las proteínas cinasas implicadas en la ruta de ERK cinasa conducen a la proliferación celular no controlada y, finalmente a la formación de tumores. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan como resultado la activación continua de esta ruta debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo Ras unido a GTP activado, que de nuevo dan como resultado la activación de la ruta de MAP cinasa. Se encuentran formas oncogénicas mutadas de Ras en el 50% de cánceres de colon y en >90% de cánceres pancreáticos, así como en muchos otros de tipos de cánceres (Kohl *et al.*, Science, 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones bRaf en más del 60% de los melanomas malignos (Davies, H. *et al.*, Nature, 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de MAP cinasa activa de manera constitutiva. Estudios de muestras de tumor primario y líneas celulares también han demostrado la activación constitutiva o la sobreactivación de la ruta de MAP cinasa en cánceres de páncreas, colon, de pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. *et al.*, Oncogene, 1999, 18, 813-822). Por tanto, hay una fuerte correlación entre los cánceres y una ruta de MAP cinasa hiperactiva que resulta de mutaciones genéticas.

- 40 Una cascada de MAP cinasa constitutiva o de hiperactivación desempeña un papel fundamental en la proliferación y la diferenciación celular, creyéndose que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en enfermedades hiperproliferativas. MEK es un factor clave en esta ruta ya que es posterior a Ras y Raf. Además, es una diana terapéutica atractiva porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas, ERK1 y 2. Se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene un posible beneficio terapéutico en varios estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento tumoral en xenoinjertos de ratones atímicos, (Sebolt-Leopold *et al.*, Nature-Medicine, 1999, 5 (7), 810-816; Trachet *et al.*, AACR 6-10 de abril de 2002, Póster n.º 5426; Teclé, H., IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, 9-10 de septiembre de 2002), bloquean la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella *et al.*, J. Clin. Invest., 2001, 108 (6), 851-859).

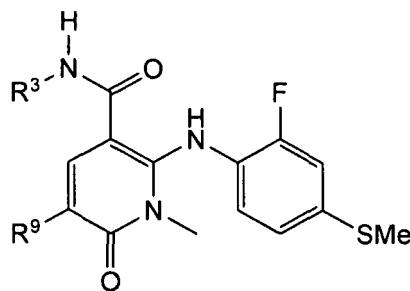
- 50 Se han dado a conocer inhibidores de molécula pequeña, incluyendo en las publicaciones de patente estadounidenses n.ºs 2003/0232869, 2004/0116710 y 2003/0216460, y en la solicitud de patente estadounidense con n.ºs de serie 10/654.580 y 10/929.295. Al menos han aparecido quince solicitudes de patente adicionales en los últimos años. Véanse, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.525.625; WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 03/077914; y WO 03/077855. WO 05/000818 se refiere a derivados de 5-sustituido-4-fenilamino (sustituido)-2-piridona, a composiciones farmacéuticas y a usos de los mismos como inhibidores de MEK.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona compuestos heterocíclicos novedosos y sales farmacéuticamente aceptables, que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Se ha encontrado que los compuestos de 6-oxo-1,6-dihidropiridazina y 6-oxo-1,6-dihidropiridina que tienen sustituyentes específicos tal como se describe en el presente documento son potentes inhibidores de la enzima MEK. Más específicamente, la presente invención se define mediante las siguientes realizaciones:

La invención se describe además en los siguientes puntos:

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula V:

**V**

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^3 es $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ o (S)- $\text{MeCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$; y

R^9 es H, CH_3 , F o Cl,

siempre que cuando R^9 es Cl, entonces R^3 no puede ser $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, en combinación con un agente antitumoral o un inhibidor de la transducción de señales.

2. La composición farmacéutica según el punto 1, en la que el compuesto de fórmula V se selecciona de:

2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

- (S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y

- (S)-5-cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

3. La combinación farmacéutica según el punto 1, en la que el compuesto de fórmula V es (S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

4. El compuesto según cualquiera de los puntos 1-3, para su uso para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

5. El compuesto para su uso según el punto 4, en el que dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer o un trastorno no canceroso.

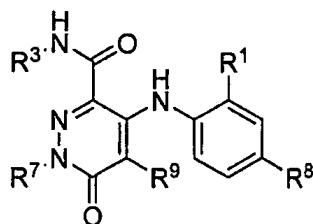
6. El compuesto para su uso según el punto 5, en el que dicho cáncer es cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides.

7. El compuesto para su uso según el punto 5, en el que dicho trastorno no canceroso es hiperplasia benigna de la piel, reestenosis o de próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata).

8. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso según cualquiera de los puntos 1-7, siendo el agente antitumoral un agente quimioterápico.
9. La composición farmacéutica o el compuesto para su uso según el punto 8, seleccionándose el agente quimioterápico de fármacos antiproliferativos, fármacos antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes antiinvasivos, inhibidores de la función de factores de crecimiento, agentes antiangiogénicos, agentes de daño vascular, terapias antisentido, terapias génicas, interferón e inmunoterapia.

5

En el presente documento se dan a conocer compuestos incluyendo tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula I:



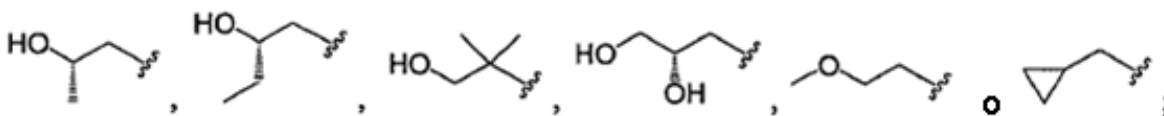
I

10

en la que:

R¹ es Cl o F;

R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-;



15

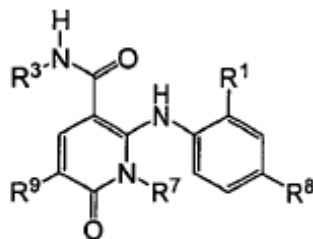
R⁷ es ciclopropil-CH₂- o alquilo C₁-C₄, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más F;

R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F o Cl.

20

En el presente documento se dan a conocer adicionalmente compuestos, incluyendo tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula IV:

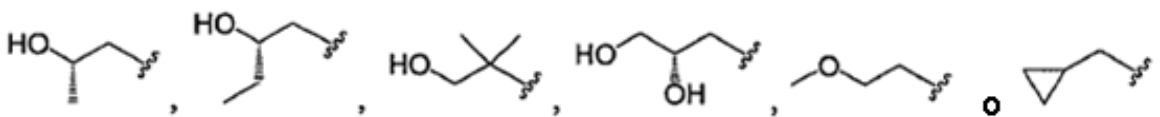


IV

en la que:

R¹ es Cl o F;

25 R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-;



R⁷ es metilo o etilo, estando dicho metilo y etilo opcionalmente sustituidos con uno o más F;

R⁸ es Br, I o SMe; y

5 R⁹ es H, alquilo C₁-C₄, Cl o CN, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F o CN siempre que:

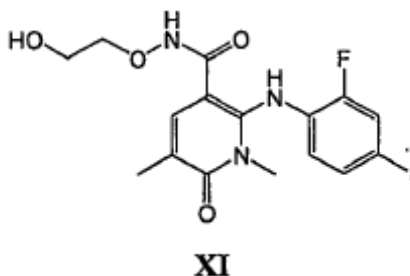
a) cuando R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H y R³ es HOCH₂CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me o Et;

b) cuando R¹ es F, R⁸ es I, R⁹ es H y R³ es MeO, entonces R⁷ no puede ser Me;

c) cuando R¹ es F, R⁸ es Me, R⁹ es H y R³ es HOCH₂CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me y

d) cuando R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H y R³ es ciclopropil-CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona dos formas cristalinas de un compuesto de fórmula XI



en la que las dos formas cristalinas se designan forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida y forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

15 También se proporcionan métodos de preparación de la forma 1 y la forma 2 del compuesto de fórmula XI.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones que inhiben MEK que comprenden uno o más compuestos de la presente invención.

La invención también proporciona métodos de obtención de los compuestos de la presente invención.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de uso de los compuestos de esta invención como medicamento para tratar enfermedades o estados médicos mediados por MEK. Por ejemplo, esta invención proporciona un compuesto de esta invención como medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno hiperproliferativo. En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto de esta

25 invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de producción de un efecto inhibidor de MEK en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención.

30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona tratar o prevenir un estado mediado por MEK, que comprende administrar a un ser humano o animal que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho estado mediado por MEK.

35 Los compuestos inventivos pueden usarse además ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que inhiben MEK, que comprenden una cantidad

eficaz de un compuesto seleccionado de de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado médico mediado por MEK en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padece tal trastorno. Más particularmente, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio en un mamífero.

10 Ventajas adicionales y características novedosas de esta invención se expondrán en parte en la descripción que sigue y en parte se volverán evidentes para los expertos en la técnica con el examen de la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y lograrse por medio de instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de las figuras

15 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones no limitativas de la presente invención y junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

En las figuras:

La figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 96.

20 La figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 96, 100, 101 y 102.

La figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 109, 110 y 111.

La figura 4 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de los compuestos 109, 110 y 111.

La figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 119, 120 y 121.

La figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 124 y 125.

25 La figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 128, 129 y 130.

La figura 8 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 145 y 146.

La figura 9 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de compuesto 145.

La figura 10 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16A, etapa 3.

30 La figura 11 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16A, etapa 4.

La figura 12 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16B.

35 La figura 13 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16D.

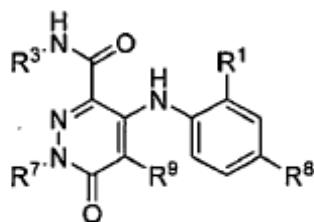
La figura 14 muestra el termograma de DSC para la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

La figura 15 muestra el termograma de DSC para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

40 Descripción detallada de la invención

Los compuestos inventivos de la presente invención y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En general, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención que actúan como inhibidores de MEK.

45 En el presente documento se dan a conocer compuestos incluyendo tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula I:

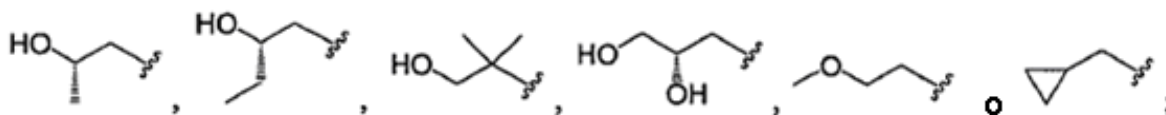


I

en la que:

R¹ es Cl o F;

5 R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-;

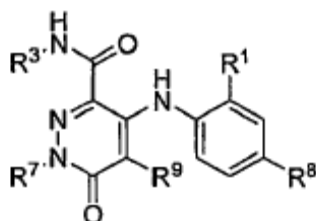


R⁷ es ciclopropil-CH₂- o alquilo C₁-C₄, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más F;

R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F o Cl.

10 En el presente documento se dan a conocer adicionalmente compuestos, incluyendo tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la fórmula IA:

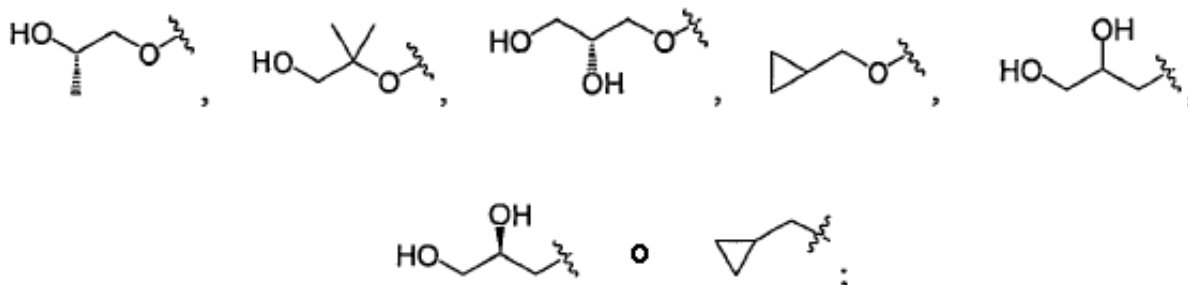


IA

en la que:

R¹ es Cl o F;

15 R³ es H, Me, OH, MeO, EtO, HOCH₂CH₂O, MeOCH₂CH₂O, HOCH₂CH₂CH₂;



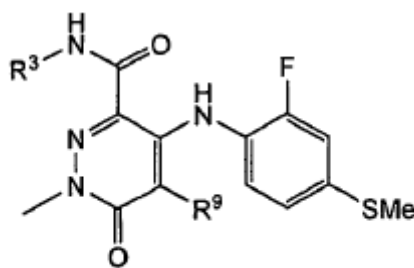
R⁷ es ciclopropil-CH₂- o alquilo C₁-C₄, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más F;

R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F o Cl.

En los compuestos de fórmulas I o IA, R⁷ es ciclopropil-CH₂- o Me. R⁹ es CH₃, F o Cl.

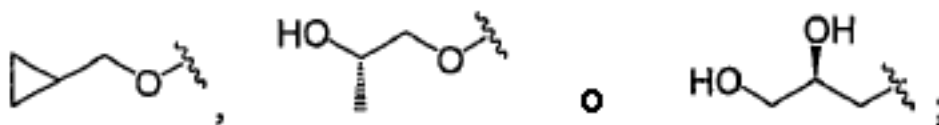
5 En el presente documento se da a conocer adicionalmente un compuesto de fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R³ es H, MeO, HOCH₂CH₂O, MeOCH₂CH₂O, HOCH₂CH₂CH₂,



y

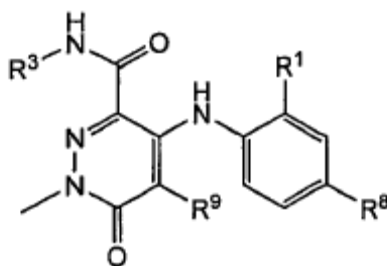
10 R⁹ es H, CH₃, F o Cl.

Los compuestos de fórmula II que tienen un sustituyente de metilo en la posición N1 y grupos R³ y R⁹ específicos son potentes inhibidores de MEK.

Los compuestos particularmente novedosos de la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

- 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 15 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- N-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-metoxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- (S)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxipropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 20 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 5-fluoro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- (S)-5-fluoro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxipropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 5-cloro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- (S)-5-cloro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxipropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;
- 25 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(3-hidroxipropil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida; y
- (S)-N-(2,3-dihidroxipropil)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida.

En el presente documento se da a conocer adicionalmente un compuesto de fórmula III:

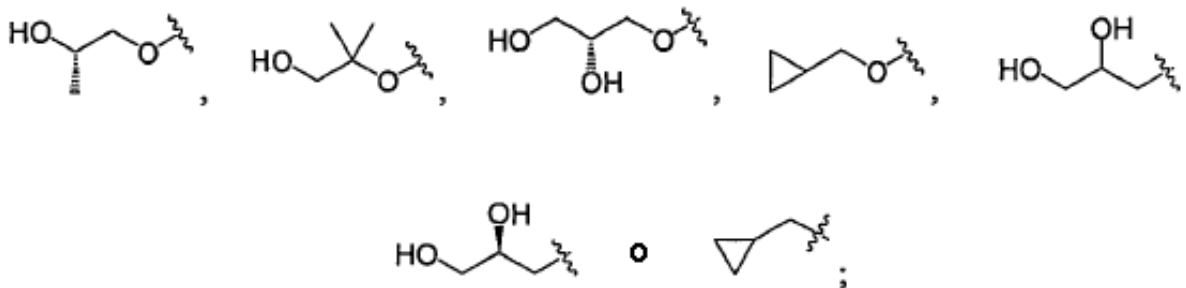


III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es Cl o F;

5 R³ es H, Me, MeO, HOCH₂CH₂O, HOCH₂CH₂CH₂, HOCH₂CH₂,



R⁸ es Br o I; y

R⁹ es CH₃, F, Cl o Br.

10 Los compuestos de fórmula III en la que hay un sustituyente de metilo en la posición N1 y grupos R¹, R³ R⁸ y R⁹ específicos son potentes inhibidores de MEK.

Los compuestos particularmente novedosos de la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(R)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

15 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

N-(ciclopropilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

20 4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-4-(4-bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(R)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-

carboxamida;

4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N, 1,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

5 N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxi-propil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

5-fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

10 5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

5-cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

5-cloro-N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida;

(S)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida; y

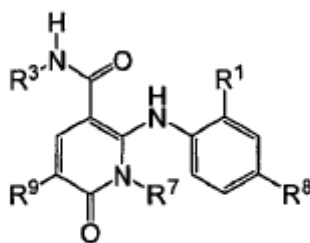
15 (S)-5-cloro-N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida.

Los compuestos particularmente novedosos de la invención también incluyen los siguientes compuestos:

4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida; y

(S)-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida.

20 En el presente documento se dan a conocer adicionalmente compuestos, incluyendo tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula IV:

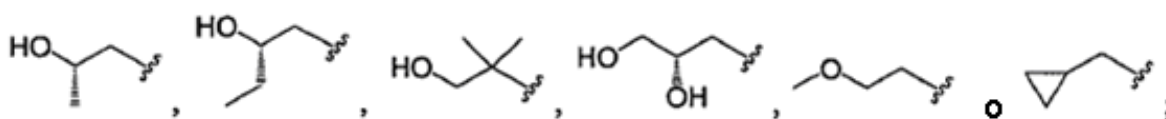


IV

en la que:

R¹ es Cl o F;

25 R³ es H, Me, Et, OH, MeO-, EtO-, HOCH₂CH₂O-, HOCH₂C(Me)₂O-, (S)-MeCH(OH)CH₂O-, (R)-HOCH₂CH(OH)CH₂O-, ciclopropil-CH₂O-, HOCH₂CH₂-,



R⁷ es metilo o etilo, estando dicho metilo y etilo opcionalmente sustituidos con uno o más F;

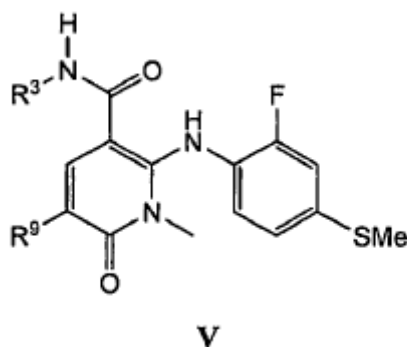
R⁸ es Br, I o SMe; y

R⁹ es H, alquilo C₁-C₄, Cl o CN, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F o CN, siempre que cuando:

- a) R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H y R⁷ es o bien Me o bien Et, entonces R³ no puede ser HOCH₂CH₂O;
 b) R¹ es F, R⁸ es I, R⁹ es H y R³ es MeO, entonces R⁷ no puede ser Me;
 5 c) R¹ es F, R⁸ es Me, R⁹ es H y R³ es HOCH₂CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me; y
 d) R¹ es F, R⁸ es Br, R⁹ es H y R³ es ciclopropil-CH₂O, entonces R⁷ no puede ser Me.

En una realización, en los compuestos de fórmulas IV, R⁹ es H, Me, Et, Cl o CN.

En una realización, los compuestos según la invención tienen la fórmula V:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O; y

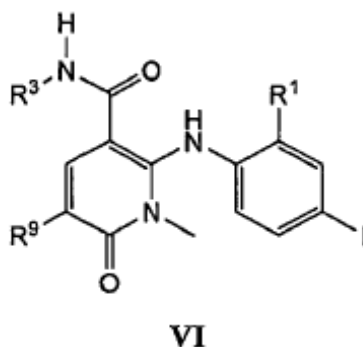
R⁹ es H, CH₃, F o Cl, siempre que cuando R¹ es F, R⁸ es SMe, R⁹ es Cl y R⁷ es Me, entonces R³ no puede ser HOCH₂CH₂O.

- 15 Los compuestos de fórmula V en la que R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O son potentes inhibidores de MEK.

Los compuestos particularmente novedosos de la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

- 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 (S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 20 (S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 (S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y
 (S)-5-cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

En el presente documento se dan a conocer compuestos que tienen la fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R¹ es Cl o F;

R³ es H, HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O; y

5 R⁹ es H, Me, F o Cl.

Los compuestos de fórmula VI en la que R¹ es Cl, R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O y R⁹ es H son potentes inhibidores de MEK.

Los compuestos de fórmula VI en la que R¹ es F, R³ es H y R⁹ es Me son potentes inhibidores de MEK.

10 Los compuestos de fórmula VI en la que R³ es HOCH₂CH₂O o (S)-MeCH(OH)CH₂O son potentes inhibidores de MEK.

El compuesto de fórmula VI en la que R¹ es F, R³ es HOCH₂CH₂O y R⁹ es Me es un potente inhibidor de MEK y tiene también buena solubilidad. Tal como se usa en el presente documento, el término "buena solubilidad" se refiere a un compuesto que tiene una solubilidad mayor de 50 µg/ml, por ejemplo una solubilidad de aproximadamente 50 a 270 µg/ml tal como se determina mediante el método del ejemplo C.

15 Los compuestos particularmente novedosos de fórmula VI según la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

20 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

(S)-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

25 (S)-2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

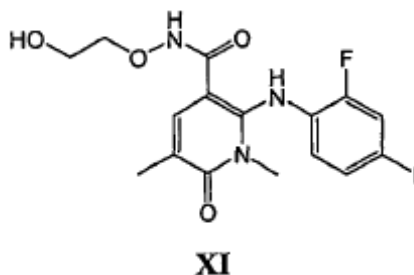
(S)-5-cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y

(S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

30 En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula VI en la que R¹ es F, R³ es HOCH₂CH₂O y R⁹ es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se encontró que un compuesto de fórmula XI



5 puede existir en dos formas cristalinas, designadas a continuación en el presente documento forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiatoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida y forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiatoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida y que la forma 2 puede convertirse en la forma 1.

Se analizaron muestras de las formas cristalinas particulares del compuesto de fórmula XI usando una combinación de análisis de difracción de rayos X de polvo y calorimetría diferencial de barrido, tal como se describe en los ejemplos 16E y 16F.

10 Cuando se afirma que la presente invención se refiere a una forma cristalina del compuesto de fórmula XI, el grado de cristalinidad tal como se determina mediante los datos de difracción de rayos X de polvo es de manera conveniente mayor de aproximadamente el 60%, de manera más conveniente mayor de aproximadamente el 80%, preferiblemente mayor de aproximadamente el 90% y más preferiblemente mayor de aproximadamente el 95%.

15 En el presente documento se da a conocer una forma cristalina de un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiatoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

En el presente documento se da a conocer adicionalmente una forma cristalina de un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiatoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

20 El compuesto de fórmula XI en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiatoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X que tiene picos caracterizadores en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente 9,5 y 12,6. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el compuesto de fórmula XI en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiatoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida que tiene el patrón de difracción de rayos X que tiene picos caracterizadores en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente 9,5, 12,6, 14,7 y 19,6.

25 La forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiatoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 10 más adelante en el presente documento que tiene picos caracterizadores [en la escala 2 theta (θ)] en aproximadamente las posiciones mostradas en la tabla A.

Tabla A

Dos theta	Intensidad relativa	Dos theta	Intensidad relativa
9,54	VS	23,78	VS
10,24	S	24,54	S
12,62	VS	25,13	VS
13,86	S	25,60	S
14,67	VS	27,95	S
15,65	S	28,72	VS
16,62	S	29,19	S
17,15	S	29,67	S
17,36	S	30,40	S

17,54	S	30,65	VS
17,86	VS	31,44	S
18,72	S	31,75	VS
19,00	S	32,39	S
19,63	VS	33,48	S
20,04	S	33,77	VS
20,47	VS	34,94	S
22,02	VS	36,20	S
22,40	S	38,70	S
22,97	VS	39,62	M
23,54	VS		

5 El compuesto de fórmula XI en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X que tiene picos caracterizadores en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente 9,2 y 13,0. Según un aspecto adicional de la invención se proporciona el compuesto de fórmula XI en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida que tiene el patrón de difracción de rayos X que tiene picos caracterizadores en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente 9,2, 13,0, 18,3, 21,0 y 21,7.

10 La forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 11 ó 12 más adelante en el presente documento que tiene picos caracterizadores [en la escala 2 theta (θ)] en aproximadamente las posiciones mostradas en la tabla B.

Tabla B

Dos theta	Intensidad relativa	Dos theta	Intensidad relativa
2,29	M	25,86	M
2,44	M	26,32	M
9,24	S	27,08	M
10,25	S	27,49	M
13,01	S	28,17	S
14,85	M	28,61	S
17,17	M	29,20	M
17,70	M	30,65	S
18,30	S	32,15	M
19,47	M	32,61	M
20,35	VS	34,26	M
20,98	M	34,90	M
21,69	S	35,51	M
22,14	M	35,94	M
23,02	M	36,74	M

23,70	M	37,71	M
24,15	S	38,20	M
25,15	S	38,71	S
25,58	M	39,78	M

5 Tal como se mencionó anteriormente, las intensidades de los picos en el difractograma XRPD pueden mostrar alguna variabilidad, dependiendo de las condiciones de medición usadas. Por consiguiente, en las tablas A y B y tal como se cita más adelante en el presente documento, las intensidades relativas no se establecen numéricamente. En cambio se usan las siguientes definiciones para intensidad:

<u>% de intensidad relativa</u>	<u>Definición</u>
25-100	VS (muy fuerte)
10-25	S (fuerte)
3-10	M (media)
1-3	W (débil)

derivándose las intensidades relativas de los patrones de difracción de rayos X medidos con rendijas variables.

La figura 13 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo para la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida preparada según el ejemplo 16D.

10 Como quedará claro, algunos de los picos más minoritarios presentes en el patrón de difracción de rayos X en las figuras 10 a 13 se han omitido de las tablas A y B.

El compuesto de fórmula X1 en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 10.

15 El compuesto de fórmula X1 en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en las figuras 11 ó 12.

20 En los párrafos anteriores que definen los picos de difracción de rayos X de polvo para las formas cristalinas de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida, el término "en aproximadamente" se usa en la expresión "...en la escala 2 theta (θ) en aproximadamente .." para indicar que la posición precisa de los picos (es decir, los valores del ángulo 2-theta citado) no debe considerarse como valores absolutos porque, tal como apreciarán los expertos en la técnica, la posición precisa de los picos puede variar ligeramente entre una máquina y otra, de una muestra a otra o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas. También se afirma en los párrafos anteriores que la formas cristalinas de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida proporcionan patrones de difracción de rayos X de polvo "sustancialmente" iguales que los patrones de difracción de rayos X de polvo mostrados en las figuras 10 a 13, y tienen sustancialmente los picos más prominentes (valores del ángulo 2-theta) mostrados en las tablas A y B, respectivamente. Se apreciará que el uso del término "sustancialmente" en este contexto también pretende indicar que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X de polvo pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de una muestra a otra o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas, por lo que las posiciones de los picos mostradas en las figuras o citadas en las tablas A y B no deben considerarse de nuevo como valores absolutos.

En el presente documento se dan a conocer los procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula XI o bien en la forma 1 o bien en la 2.

35 En un aspecto, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida comprende:

a) poner en contacto la (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico con una mezcla ácida durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

b) permitir que el material de la etapa a) cristalice en un disolvente orgánico que contiene una simiente de forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y

c) aislar la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

- 5 En un aspecto, la mezcla ácida en la etapa a) puede ser un ácido orgánico o inorgánico. En otro aspecto, la etapa a) puede llevarse a cabo en un sistema de disolventes de acetato de etilo-ácido acuoso de dos fases. En un aspecto, el disolvente orgánico en la etapa b) es acetato de etilo.

En otro aspecto, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula XI sustancialmente en forma de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida comprende:

- 10 a) agitar la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida con una pequeña cantidad de forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida en un disolvente orgánico; y

b) aislar la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

- 15 En un aspecto, la cantidad de material de forma 1 usada en la etapa a) es aproximadamente del 5% p/p.

En otro aspecto, la etapa a) se lleva a cabo en acetato de etilo a una temperatura ligeramente superior a la ambiente, tal como desde aproximadamente 50 hasta 60°C.

- 20 En el presente documento se da a conocer un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula X1 sustancialmente en forma de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida según la reivindicación 1 que comprende:

a) poner en contacto la (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico con una mezcla ácida durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;

b) permitir que el material de la etapa a) cristalice a partir de un disolvente orgánico; y

- 25 c) aislar la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

- 30 En un aspecto, el disolvente orgánico en la etapa b) contiene una simiente de forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida. La mezcla ácida en la etapa a) puede ser un ácido orgánico o inorgánico y la etapa a) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como THF. En un aspecto, el disolvente orgánico en la etapa b) puede seleccionarse de acetato de etilo y de metil isobutil cetona, ambos opcionalmente en presencia de isohexano.

- 35 Determinados compuestos de esta invención pueden existir como dos o más formas tautoméricas. Un "tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierte fácilmente de una forma isomérica en otra, tal como las estructuras formadas por el movimiento de un hidrógeno de un sitio a otro dentro de la misma molécula. Otras formas tautoméricas de los compuestos pueden intercambiarse, por ejemplo, a través de enolización/desenolización y similares. Por consiguiente, la presente invención incluye la preparación de todas las formas tautoméricas de los compuestos de esta invención.

- 40 Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden producirse por tanto como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluya o bien enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas o bien racémicas del mismo. Por consiguiente, esta invención también incluye todos estos isómeros, incluyendo las mezclas diastereoméricas y los enantiómeros resueltos de los compuestos de esta invención. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales partiendo de la base de sus diferencias físico-químicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véanse los comentarios en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).
- 50

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención y usos de las mismas para tratar trastornos proliferativos, o el crecimiento celular anómalo, mediante la administración de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que tienen

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

Un "profármaco" es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que se une covalentemente un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de los compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos que se producen de manera natural designados comúnmente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninsulfona. Un profármaco preferido es un compuesto de la presente invención unido covalentemente a un residuo de valina.

En el presente documento se dan a conocer tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivatizarse como amidas o ésteres alquílicos. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un éster fosfato, hemisuccinatos, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxicarbonilo, tal como se explica resumidamente en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. También se incluyen los profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, como lo son los profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se abarca la derivatización de grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etílicos en los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico, sustituido opcionalmente con grupos incluyendo funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido tal como se describió anteriormente. Profármacos de este tipo se describen en *J. Med Chem.*, 1996, 39, 10. Los ejemplos más específicos incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoil (C_1-C_6)-oximetilo, 1-(alcanoil (C_1-C_6)-oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil (C_1-C_6)-oxi)etilo, alcoxi (C_1-C_6)-carboniloximetilo, N-alcoxi (C_1-C_6)-carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoil C_1-C_6 , α -aminoalcanoil C_1-C_4 , arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, seleccionándose cada grupo de α -aminoacilo independientemente de los L-aminoácidos que se producen de manera natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(\text{alquil } C_1-C_6))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetálica de un hidrato de carbono).

También pueden derivatizarse aminas libres como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Por ejemplo, un profármaco puede formarse mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo siendo R y R' cada uno independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o alfa-aminoacilo natural- α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY$ en la que Y es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, $-C(OY_0)Y_1$ en la que Y_0 es alquilo (C_1-C_4) e Y_1 es alquilo (C_1-C_6), carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)aminoalquilo, $-C(Y_2)Y_3$ en la que Y_2 es H o metilo e Y_3 es mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos de funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Los profármacos de un compuesto tal como se describe en el presente documento pueden identificarse usando técnicas de rutina conocidas en la técnica. En la técnica se conocen diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véanse, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, pág. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard págs. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, *et al.*, *Chem, Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984).

Además, la invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención.

El término "solvato" se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de disolvente.

Un "metabolito" es un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo *in vivo* en el organismo de un compuesto especificado o sal del mismo. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, en el presente documento se dan a conocer adicionalmente metabolitos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Los metabolitos se identifican normalmente preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o 3H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral a una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono o al hombre, dejando tiempo suficiente para que se produzca su metabolismo (normalmente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan

fácilmente puesto que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos que pueden unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza del mismo modo que los estudios del metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los metabolitos, siempre que por lo demás no se encuentren *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye sales que conservan la eficacia biológica de los ácidos y las bases libres de los compuestos especificados y que no son indeseables biológicamente o de otra manera. Un compuesto de la invención puede tener grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos, o ambos grupos funcionales, y por consiguiente pueden reaccionar con cualquiera de varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo tales sales sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un único compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un solo compuesto.

Si el compuesto inventivo es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto inventivo es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. Las sales inorgánicas preferidas son las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Las sales de bases orgánicas preferidas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletilylbencilamina, dibenciletilen-diamina, y similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

Los procedimientos para la fabricación de los compuestos de la presente invención se proporcionan como características adicionales de la invención. Los compuestos inventivos pueden prepararse usando las rutas de reacción y los esquemas de síntesis tal como se describe más adelante, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida fácilmente disponibles o pueden sintetizarse usando métodos conocidos en la técnica.

Las ilustraciones de la preparación de los compuestos de la presente invención se muestran en las figuras 1-7.

La preparación del compuesto 96 se describe en la figura 1. La hidrazina sustituida 28 puede convertirse en el hidrazono-propanoato 29 mediante un procedimiento de dos etapas. En la primera etapa, la hidrazina 28 se condensa con piruvato de etilo en condiciones de deshidratación convencionales tal como en presencia de $MgSO_4$ en un disolvente orgánico adecuado tal como cloroformo o cloruro de metileno a temperaturas que oscilan entre $0^\circ C$ y temperatura ambiente. En la segunda etapa, la acilación se logra mediante el tratamiento con una base a baja temperatura en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, DMF, dioxano o MeCN, seguido por la adición de cloruro de metilmalonilo. En una realización, la hidrazona se trata con LiH en THF a $0^\circ C$ seguido por la adición de cloruro de metilmalonilo y calentando hasta temperatura ambiente. La hidroxipiridazinona 31 se prepara a partir del hidrazonopropanoato 29 mediante ciclación en condiciones fuertemente básicas seguido por descarboxilación. La ciclación puede lograrse mediante tratamiento del hidrazonopropanoato 29 con una base fuerte tal como DBU, LDA o NaH en un disolvente orgánico adecuado tal como THF o MeCN a temperatura ambiente. En una realización, la ciclación se logra con DBU en MeCN a temperatura ambiente. La descarboxilación para formar la hidroxipiridazinona 31 puede lograrse calentando el resto de éster metílico de pirazinona en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano o decalina o una mezcla de dioxano/decalina a temperaturas altas en presencia de HCl concentrado. El ácido carboxílico 94 puede prepararse a partir de hidroxipiridazinona 31 en un procedimiento de dos etapas, es decir, cloración seguido por oxidación. La etapa de cloración puede realizarse mediante tratamiento con $POCl_3$, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o PCl_5 . En una realización, esta transformación se logra con $POCl_3$ puro a

temperatura elevada (~85°C). Tras la etapa de cloración, el ácido carboxílico 94 puede prepararse mediante oxidación en condiciones convencionales incluyendo KMnO₄ en agua, SeO₂ en disolvente orgánico tal como dioxano, xileno o piridina, NaOCl/RuCl₃, CrO₃ en H₂SO₄ acuoso, K₂Cr₂O₇ y Na₂Cr₂O₇ en agua. En una realización, esta transformación se logra con K₂Cr₂O₇·H₂SO₄. El ácido carboxílico 94 puede convertirse en el éster de piridazinona 95 en un procedimiento de dos etapas que incluye la esterificación del ácido de piridazinona 94 seguido por una reacción de acoplamiento cruzado mediado por paladio. La esterificación puede realizarse en condiciones convencionales incluyendo, HCl concentrado en MeOH, TMSCl en MeOH o TMSCHN₂ en disolventes orgánicos adecuados tales como éter/MeOH, THF/MeOH o PhMe/MeOH. La reacción de acoplamiento cruzado mediado por paladio puede lograrse mediante métodos convencionales incluyendo tratamiento del éster de cloropiridazinona con una anilina, un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf), Pd(Ph₃P)₄ o Pd₂dba₃, un ligando de fosfina y una base en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, DMF, PhMe, DME o MeCN a temperatura elevada. En una realización, la reacción de acoplamiento cruzado comprende tratar el éster 94 con Pd(OAc)₂, rac-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y Cs₂CO₃ en tolueno de 70 a 100°C. En realizaciones del compuesto 95 donde se desea R⁹ = Br, el sustituyente de bromo puede incorporarse tras la reacción de acoplamiento cruzado. La bromación de la piridazinona puede lograrse con NBS en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, MeCN o en sistemas de disolventes mixto a temperatura ambiente. En una realización, la bromación se lleva a cabo en DMF. El hidroxamato 96 puede prepararse tratando el éster de piridazinona 95 con la hidroxilamina apropiada y una base de amida tal como LDA, LiHMDS o NaHMDS en un disolvente orgánico adecuado tal como THF a baja temperatura. En una realización, se añade una disolución de LiHMDS a una disolución del éster de piridazinona 95 e hidroxilamina en THF a 0°C. La mezcla de reacción se calienta entonces hasta temperatura ambiente produciendo el hidroxamato deseado 96. En algunos casos, la hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En esos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

La figura 2 explica resumidamente la síntesis de los compuestos 96, 100, 101 y 102. La hidrazina sustituida 28 puede convertirse en el hidrazonomalonato 97 según uno de dos procedimientos. En una realización, la condensación de la hidrazina sustituida 28 seguido por acilación es particularmente útil para análogos en los que R⁹ es alquilo o halógeno. En esta realización, la hidrazina 28 puede condensarse con 2-oxomalonato de dietilo en condiciones de deshidratación convencionales usando una trampa Dean-Stark en un disolvente orgánico adecuado tal como benceno o tolueno a temperaturas que oscilan entre 80 y 120°C. La acilación con un reactivo que libera un grupo acilo para proporcionar el hidrazonomalonato 97 se logra mediante tratamiento con una base a la temperatura apropiada en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, DMF, dioxano o MeCN seguido por la adición del reactivo acilante. Los ejemplos de los reactivos acilantes se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen, cloruros de ácido, anhídridos de ácido y ésteres activados. En una realización, la hidrazona se trata con LiH en THF a 0°C seguido por la adición de un cloruro de ácido y se agita a de 25 a 60°C para proporcionar el compuesto 97. Un método alternativo para sintetizar el compuesto 97 en el que R⁹ no es halógeno implica acilar la hidrazina 28 con un reactivo que libera un grupo acilo, seguido por condensación con 2-oxomalonato de dietilo para proporcionar el hidrazonomalonato 97. De acuerdo con este método, la hidrazina sustituida 28 puede convertirse en la hidrazida mediante métodos de acilación convencionales. En una realización, esta transformación se logra con el cloruro de ácido apropiado en cloruro de metileno a de 0°C a temperatura ambiente. La hidrazida obtenida se condensa con cetomalonato de dietilo en condiciones de deshidratación convencionales utilizando una trampa Dean-Stark en un disolvente orgánico adecuado tal como benceno o tolueno a una temperatura de 80 a 130°C. La piridazinona 99 se prepara a partir del hidrazonomalonato 97 mediante ciclación en condiciones básicas para proporcionar el ácido o éster intermedio 98, seguido por cloración para proporcionar la piridazinona 99. La ciclación puede lograrse mediante tratamiento del hidrazonomalonato 7 con una base de amida tal como LiHMDS, NaHMDS, KHMDS o LDA en un disolvente orgánico adecuado tal como THF o éter a baja temperatura. En una realización, la ciclación se logra con LiHMDS en THF a baja temperatura (de -78 a -40°C), seguido por tratamiento con HCl concentrado para producir el derivado éster de 98 (R =Et). En otra realización, el derivado ácido de 98 (R =H) se obtiene mediante saponificación *in situ* del éster de piridazinona 98. Una vez completada la ciclación, la mezcla de reacción se extingue con agua a bajas temperaturas (de -78 a -40°C), después se calienta hasta temperatura ambiente con agitación seguido por acidificación. La piridazinona 99 se prepara entonces a partir del ácido o éster de piridazinona 98 mediante tratamiento con POCl₃, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o PCl₅. En una realización, esta transformación se logra con POCl₃ puro a temperatura elevada (~85°C). Cuando R⁹ no es F, el ácido de piridazinona 99 (cuando R =H) puede convertirse entonces en la piridazinona 101. La incorporación del resto de anilina se logra mediante una reacción con S_NAr en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En una realización, la anilina se añade a LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces se añade el ácido de piridazinona 99 (R =H) y la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente para generar el ácido carboxílico 101. Después pueden prepararse los hidroxamatos 96 y las amidas 102 a partir del ácido 101 usando un reactivo de acoplamiento convencional tal como, pero sin limitarse a, clohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), clohidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y la amina o hidroxilamina apropiada en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, THF o cloruro de metileno. En algunos casos, la amina o la hidroxilamina contiene un grupo protector convencional. En esos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica. Alternativamente, el éster de piridazinona 99 (R =Et) puede convertirse en hidroxamato 96 a través del éster de piridazinona 100 mediante los métodos convencionales

descritos en la figura 1. Cuando se desee que $R^8 = \text{Br}$ o I , el halógeno deseado puede incorporarse usando NBS o NIS en un disolvente orgánico o un sistema de disolventes mixto adecuado tal como DMF, THF-MeOH o AcOH-THF en presencia de un catalizador ácido apropiado.

5 En la figura 3, se muestra la síntesis de los compuestos 109, 110 y 111 en la que se usa ácido 2,6-dicloronicotínico como material de partida. El ácido nicotínico 103 se convierte en ácido monoclorado 104 mediante reflujo en NaOH acuoso 2 N siguiendo el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 3.682.932. La alquilación de 104 para proporcionar 105 puede lograrse mediante condiciones de alquilación básicas convencionales incorporando haluros de alquilo, con dos equivalentes del haluro de alquilo y la base apropiados para dar una mezcla del éster de N-alquilpiridona 105 y el éster de O-alquilpiridina regioisomérico, que se separan fácilmente mediante cromatografía en columna. Estas condiciones incluyen K_2CO_3 en acetona o DMF a temperatura ambiente o elevada o NaH en THF a temperatura ambiente o elevada y luego la adición del haluro de alquilo. En determinadas realizaciones, esta alquilación se logra con LiH en DMF a 0°C , seguido por adición de bromuro de alquilo o yoduro de alquilo y calentamiento hasta temperatura ambiente. La bromación del éster de piridona 105 puede lograrse con Br_2 y ácido acético o NBS en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF. En determinadas realizaciones, se añade NBS a una disolución de éster de piridona 105 en DMF para producir 106. La conversión del bromuro 106 en el compuesto 107 puede lograrse usando condiciones de acoplamiento cruzado mediado por Pd. Cuando $R^9 = \text{alqueno}$ o alquino, éstos pueden reducirse adicionalmente usando el agente reductor apropiado para proporcionar sustituyentes de alquilo en R^9 . En general, esta química puede llevarse a cabo usando una amplia variedad de catalizadores de Pd y ligandos, añadiendo o sin base añadida, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, PhMe, DME, THF, CH_3CN a temperatura elevada. El componente de acoplamiento dependerá de la naturaleza de R^9 . Por ejemplo, si se desea que $R^9 = \text{CN}$, el componente de acoplamiento es $\text{Zn}(\text{CN})_2$. Esta reacción puede llevarse a cabo con Pd_2dba_3 y dppf en NMP a 120°C . Estos acoplamientos cruzados mediados por paladio están bien documentados en la bibliografía y se conocen bien por los expertos en la técnica. La incorporación del resto de anilina apropiadamente sustituido para proporcionar 108 se logra mediante una reacción con $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$. Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En determinadas realizaciones, la anilina se añade a LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces se añade la piridona 105 y se agita la mezcla a baja temperatura para generar el éster 108. Entonces puede prepararse el ácido carboxílico 109 usando condiciones de saponificación convencionales tales como LiOH o NaOH en sistemas de disolventes acuosos/orgánicos mixtos convencionales. El hidroxamato 110 y la amida 111 pueden prepararse usando procedimientos de acoplamiento convencionales, incluyendo EDCI, HOBt o PyBOP y la amina o hidroxilamina apropiada en disolventes orgánicos adecuados tales como DMF, THF o cloruro de metileno. En determinadas realizaciones, el acoplamiento se logra con HOBt y EDCI en DMF. En algunos casos, la amina o hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En esos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

La figura 4 muestra un esquema de reacción alternativo para la síntesis de los compuestos 109, 110 y 111. Esta ruta es particularmente útil para análogos en los que R^7 no es igual a Me o Et. El ácido nicotínico 103 puede convertirse en el éster metílico de N-alquilpiridona 114 siguiendo un procedimiento de siete etapas, en el que el ácido 2,6-dicloro-nicotínico 103 se convierte en primer lugar en ácido de metoxipiridina, que se esterifica para dar el éster metílico y luego se desprotege para producir el éster monoclorado 112. En determinadas realizaciones, la conversión en ácido de metoxipiridina se lleva a cabo añadiendo t-butoxido de potasio a una disolución del ácido 103 en MeOH y esta mezcla se calienta entonces a reflujo durante varios días. La esterificación para dar el éster metílico puede llevarse a cabo en condiciones convencionales, incluyendo esterificación de Fisher (MeOH, H_2SO_4), TMSCl en MeOH o TMSCHN₂ en disolventes orgánicos adecuados tales como PhMe/MeOH. La desmetilación de metoxipiridina puede lograrse entonces mediante condiciones convencionales incluyendo HCl a temperatura elevada, pTsOH en ácido acético a temperatura elevada y HBr acuoso en MeOH a temperatura elevada. La desmetilación preferible para dar piridona 112 se logra mediante el tratamiento de metoxipiridina con HBr acuoso en ácido acético a temperatura elevada (de 80 a 120°C). La alquilación de 112 puede lograrse mediante condiciones de alquilación básicas convencionales incorporando haluros de alquilo, con un equivalente del haluro de alquilo y la base apropiados para dar una mezcla del éster de N-alquilpiridona 113 y del éster de O-alquilpiridina regioisomérico, que se separan fácilmente mediante cromatografía en columna. Estas condiciones incluyen K_2CO_3 en acetona o DMF a temperatura ambiente o elevada o NaH en THF a temperatura ambiente o elevada y luego la adición del haluro de alquilo. En determinadas realizaciones, esta alquilación se logra con LiH en DMF a 0°C , seguido por la adición de bromuro de alquilo o yoduro de alquilo y calentamiento hasta temperatura ambiente. La bromación del éster de piridona 113 puede lograrse con Br_2 y ácido acético o NBS en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF. En determinadas realizaciones, se añade NBS a una disolución del éster de piridona 113 en DMF para producir 114. La conversión del bromuro 114 en el compuesto 115 puede lograrse usando condiciones de acoplamiento cruzado mediado por paladio. Cuando $R^9 = \text{alqueno}$ o alquino, éstos pueden reducirse adicionalmente utilizando el agente reductor apropiado para proporcionar sustituyentes de alquilo en R^9 . En general, esta química puede lograrse usando una amplia variedad de catalizadores de Pd y ligandos, con o sin añadir base, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, PhMe, DME, THF, CH_3CN a temperatura elevada. El componente de acoplamiento dependerá de la naturaleza de R^9 . Estos acoplamientos cruzados mediados por Pd están bien documentados en la bibliografía y se conocen bien por los expertos en la técnica. La incorporación del resto de anilina apropiadamente sustituido para proporcionar 116 se logra mediante reacción con $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$. Esto puede

realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En determinadas realizaciones, la anilina se añade a LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces se añade la piridona 115 y se agita la mezcla a baja temperatura para generar el éster 116. La conversión de 116 en ácido carboxílico 109, así como el hidroxamato 110 y la amida 111 puede lograrse tal como se describe para la figura 3. Alternativamente, el hidroxamato 110 puede prepararse directamente a partir del éster metílico 116 en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando la hidroxilamina apropiada y una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En determinadas realizaciones, se añade una disolución de LiHMDS a una disolución del éster 116 y la hidroxilamina en THF a 0°C. La mezcla de reacción se calienta entonces hasta temperatura ambiente para producir el hidroxamato 110 deseado. En algunos casos, la hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En esos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

La figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 119, 120 y 121, en la que el éster metílico de N-alquilpiridona 112 se usa como material de partida. La formación de 117 puede lograrse mediante la incorporación del resto de anilina apropiadamente sustituido mediante reacción con S_NAr. Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). En determinadas realizaciones, la anilina se añade a LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces se añade la piridona 112 y se agita la mezcla a baja temperatura para generar el éster 117. Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (-78°C a temperatura ambiente). La cloración de piridona 117 para dar piridona 118 puede lograrse usando condiciones convencionales tales como NCS en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF. La conversión de 118 en ácido carboxílico 119, así como el hidroxamato 120 y la amida 121 puede lograrse tal como se describe para las figuras 3 y 4.

La figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 124 y 125. La 4-fluoropiridazinona 123 puede prepararse a partir de 4-cloropiridazinona 122 mediante tratamiento con KF o HF con o sin base tal como Et₃N o Me₃N en disolventes orgánicos adecuados tales como CH₃CN, THF, DMF, NMP o DMSO. En una realización, esta transformación se logra con KF en DMSO a temperatura elevada (por ejemplo, 160°C). El éster de piridazinona 123 (cuando R = Et) puede convertirse en piridazinona 124, lográndose la incorporación del resto de anilina mediante la reacción con S_NAr. Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, EtOH, iPrOH, CH₃CN o THF usando una base tal como Cs₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃ o Na₂CO₃ a una temperatura de desde 80 hasta 160°C. En una realización, se añaden anilina y Cs₂CO₃ a una disolución de piridazinona 123 en DMF y la mezcla de reacción se calienta hasta 80°C. Alternativamente, el ácido de piridazinona 123 (R = H) puede convertirse en piridazinona 125 mediante métodos convencionales tales como los descritos en la figura 2. La piridazinona 124 o 125 puede convertirse en hidroxamatos o amidas tal como se describe en la figura 1 ó 2.

La figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 128, 129 y 130, utilizándose el éster metílico de piridona 117 como material de partida. La bromación del éster de piridona 117 puede lograrse con Br₂ y ácido acético o NBS en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF. Preferiblemente, se añade NBS a una disolución del éster de piridona 117 en DMF para producir 126. La conversión del bromuro 126 en el compuesto 127 en el que R⁹ es ciano, puede lograrse usando condiciones de acoplamiento cruzado mediado por Pd. En general, esta química puede realizarse usando una amplia variedad de catalizadores de Pd y ligandos, con o sin añadir base, en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, PhMe, DME, THF, CH₃CN o NMP a temperatura elevada. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo con Zn(CN)₂ y Pd₂dba₃ y dppf en DMF a 120°C. La conversión de 127 en ácido carboxílico 128, así como el hidroxamato 129 y la amida 130 puede lograrse tal como se describe para las figuras 3 y 4.

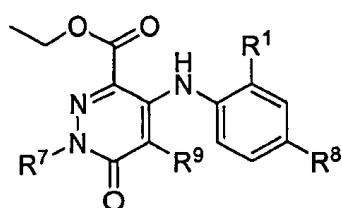
En la figura 8, se describe la síntesis de los compuestos de fórmula V en la que R⁹ = H o F, en la que se usa ácido 2,6-dicloro-nicotínico o ácido 2,6-dicloro-5-fluoro-nicotínico como material de partida. Esta ruta es particularmente útil para análogos en los que R⁷ es Me. El ácido nicotínico 140 se convierte en ácido monoclorado 141 mediante reflujo en NaOH acuoso 2 N siguiendo el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 3682932 (1972). La alquilación de 141 puede lograrse mediante condiciones de alquilación básicas convencionales incorporando haluros de alquilo, con dos equivalentes del haluro de alquilo y la base apropiados para dar una mezcla del éster de N-alquilpiridona y el éster de O-alquilpiridina regioisomérico, que se separan fácilmente mediante cromatografía en columna. Estas condiciones incluyen K₂CO₃ en acetona o DMF a temperatura ambiente o elevada o NaH en THF a temperatura ambiente o elevada y luego la adición del haluro de alquilo. Preferiblemente, esta alquilación se logra con LiH en DMF a 0°C, seguido por adición de bromuro de alquilo o yoduro de alquilo y calentamiento hasta temperatura ambiente. La incorporación del resto de anilina apropiadamente sustituido para proporcionar 143 se logra mediante reacción con S_NAr. Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). Preferiblemente la anilina se añade a LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces se añade la piridona y se agita la mezcla a baja temperatura para generar el éster 143. Entonces puede prepararse el ácido carboxílico 144 usando condiciones de saponificación convencionales tales como LiOH o NaOH en sistemas de disolventes acuosos/orgánicos mixtos convencionales. El hidroxamato 145 y la amida 146 pueden prepararse utilizando procedimientos de acoplamiento convencionales, incluyendo EDCl, HOBt o PyBOP y la amina

o hidroxilamina apropiadas en disolventes orgánicos adecuados tales como DMF, THF o cloruro de metileno. Preferiblemente, el acoplamiento se logra con HOBt y EDCI en DMF. En algunos casos, la amina o hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En esos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

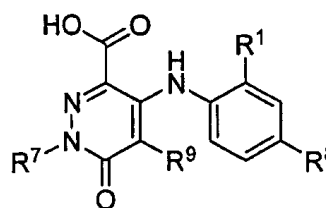
- 5 En la figura 9, se describe una síntesis alternativa de compuestos de fórmula V en la que $R^9 = H$ o F, en la que se usa ácido 2,6-dicloro-nicotínico o ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico como material de partida. El ácido nicotínico 140 puede convertirse en el éster metílico de N-alkilpiridona 149 siguiendo un procedimiento de cinco etapas, en el que el ácido 2,6-dicloronicotínico 140 se convierte en primer lugar en ácido de metoxipiridina, que se esterifica para dar el éster metílico y luego se desprotege para producir el éster monoclorado 147. La conversión en ácido de metoxipiridina se lleva a cabo preferiblemente añadiendo t-butoxido de potasio a una disolución del ácido 140 en MeOH, y esta mezcla se calienta entonces a reflujo durante varios días. La esterificación para dar el éster metílico puede llevarse a cabo en condiciones convencionales, incluyendo esterificación de Fisher (MeOH, H_2SO_4), TMSCl en MeOH o TMSCHN₂ en disolventes orgánicos adecuados tales como PhMe/MeOH. La desmetilación de metoxipiridina puede lograrse entonces mediante condiciones convencionales incluyendo pero sin limitarse a HCl a temperatura elevada, pTsOH en ácido acético a temperatura elevada y HBr acuoso en MeOH a temperatura elevada. La desmetilación preferible para dar piridona 147 se logra mediante tratamiento de metoxipiridina con HBr acuoso en ácido acético a temperatura elevada (de 80 a 120°C). La alquilación de 147 para proporcionar 148 puede lograrse mediante condiciones de alquilación básica convencionales incorporando haluros de alquilo, con un equivalente del haluro de alquilo y la base apropiados para dar una mezcla del éster de N-alkilpiridona y éster de O-alkilpiridina regioisomérico, que se separan fácilmente mediante cromatografía en columna. Estas condiciones incluyen K_2CO_3 en acetona o DMF a temperatura ambiente o elevada o NaH en THF a temperatura ambiente o elevada y luego la adición del haluro de alquilo. Preferiblemente, esta alquilación se logra con LiH en DMF a 0°C, seguido por adición del bromuro de alquilo o yoduro de alquilo y calentamiento hasta temperatura ambiente. La incorporación del resto de anilina apropiadamente sustituido se logra mediante reacción con S_NAR . Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). Preferiblemente, la anilina se añade a LDA o LiHMDS en THF a baja temperatura (de -20 a -80°C). Entonces se añade la piridona y se agita la mezcla a baja temperatura para generar el éster 149. El hidroxamato 145 puede prepararse directamente a partir del éster metílico 149 en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando la hidroxilamina apropiada y una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). Preferiblemente, se añade una disolución de LiHMDS a una disolución del éster metílico 149 e hidroxilamina en THF a 0°C. La mezcla de reacción se calienta entonces hasta temperatura ambiente para producir el hidroxamato 145 deseado. En algunos casos, la hidroxilamina usada en la reacción de acoplamiento contiene un grupo protector convencional. En esos casos, el grupo protector puede eliminarse mediante condiciones convencionales conocidas en la técnica.

En el presente documento se da a conocer adicionalmente un método de preparación de un compuesto de fórmula IA, comprendiendo dicho método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula 100 ó 101



100

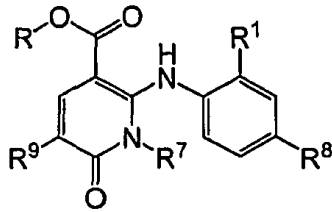


101

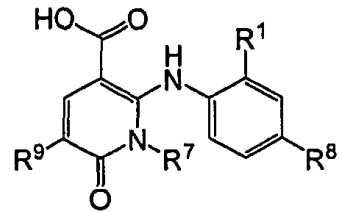
- 40 con R^3NH_2 o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R^3 es tal como se define en la fórmula IA o bien (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula IA con la excepción de que R^3 no es H ni Me, para proporcionar dicho compuesto de fórmula IA.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula IV, comprendiendo dicho método:

- 45 hacer reaccionar un compuesto de fórmula 108 ó 109



108

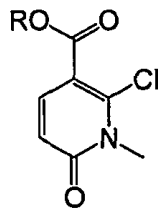


109

con R^3NH_2 en el que R^3 es tal como se define en la fórmula IV, o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento o bien (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula IV con la excepción de que R^3 no es H ni Me.

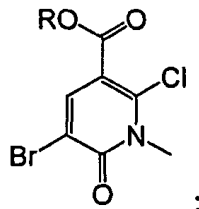
- 5 En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula VI, comprendiendo dicho método:

(a) bromar un compuesto que tiene la fórmula 105



105

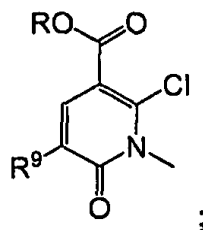
en la que R es alquilo, para proporcionar el compuesto 106



106

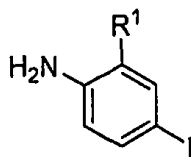
10

(b) hacer reaccionar el compuesto 106 con $Zn(Me)_2$ en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, y opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el compuesto 107

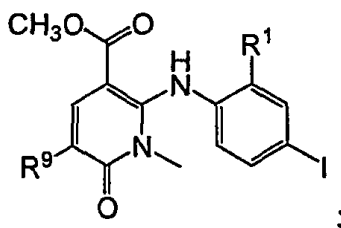


107

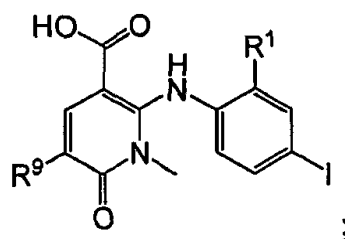
(c) hacer reaccionar el compuesto 107 con una anilina que tiene la fórmula



en presencia de un catalizador de paladio, un ligando de fosfina, y una base de amida, para proporcionar el compuesto 108

**108**

- 5 (d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 108 en condiciones básicas para proporcionar el compuesto 109

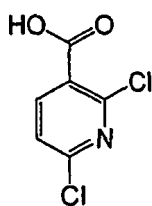
**109**

y

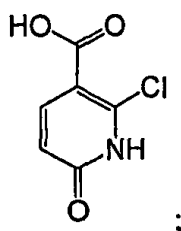
(e) hacer reaccionar o bien el compuesto 108 o bien el compuesto 109 con R^3NH_2 en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R^3 es tal como se define en la fórmula VI o (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula VI con la excepción de que R^3 no es H, para proporcionar dicho compuesto de fórmula VI.

- 10 En una realización, se prepara el compuesto 105 mediante el método que comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto 103

**103**

con hidróxido de sodio acuoso para proporcionar el compuesto 104



104 y

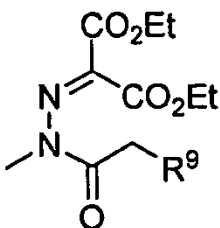
(b) hacer reaccionar el compuesto 104 con RX, en el que R es Me y X es un haluro, en presencia de una base para proporcionar el compuesto 105.

5 En el presente documento se da a conocer adicionalmente un método de preparación de un compuesto de fórmula II, comprendiendo dicho método:

(a) hacer reaccionar una hidrazina que tiene la fórmula Me-NH-NH₂ con:

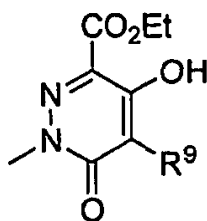
(i) 2-oxomalonato de dietilo, seguido por tratamiento con un reactivo de acilación que suministra un grupo acilo que tiene la fórmula C(=O)CH₂R⁹ en la que R⁹ es tal como se define en la fórmula II, o

10 (ii) un reactivo de acilación que suministra un grupo acilo que tiene la fórmula C(=O)CH₂R⁹ en la que R⁹ es tal como se define en fórmula II, seguido por tratamiento con cetomalonato de dietilo, para proporcionar el compuesto 97



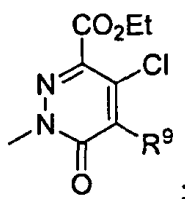
97

(b) tratar el compuesto 97 con una base de amida a una temperatura inferior a -40°C, seguido por tratamiento con HCl concentrado, para proporcionar un compuesto de fórmula 98



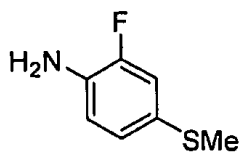
98

15 (c) clorar el compuesto 98 para proporcionar el compuesto 99

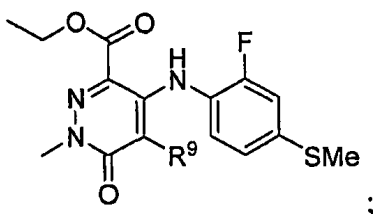


99

(d) hacer reaccionar el compuesto 99 con una anilina que tiene la fórmula



en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base de amida, para proporcionar el compuesto 100



100

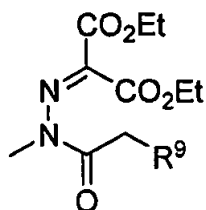
y

- 5 (e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 100 con R^3NH_2 o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R^3 es tal como se define en fórmula II o bien (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula II con la excepción de que R^3 no es H, para proporcionar dicho compuesto de fórmula II.

En el presente documento se da a conocer adicionalmente un método de preparación de un compuesto de fórmula II en la que R^9 es H, Me o Cl, comprendiendo dicho método:

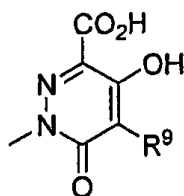
(a) hacer reaccionar una hidrazina que tiene la fórmula $Me-NH-NH_2$ con:

- 10 (i) 2-oxomalonato de dietilo, seguido por tratamiento con un reactivo de acilación que suministra un grupo acilo que tiene la fórmula $C(=O)CH_2R^9$ en la que R^9 es H, Me o Cl; o
- (ii) un reactivo de acilación que suministra un grupo acilo que tiene la fórmula $C(=O)CH_2R^9$ en la que R^9 es H, Me o Cl, seguido por tratamiento con cetomalonato de dietilo, para proporcionar el compuesto 97



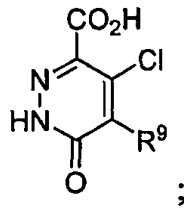
97

- 15 (b) tratar el compuesto 97 con una base de amida a una temperatura inferior a $-40^\circ C$ para dar un compuesto de fórmula 98



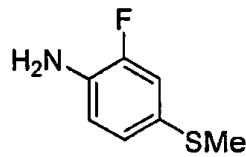
98

(c) clorar el compuesto 98 para proporcionar el compuesto 99

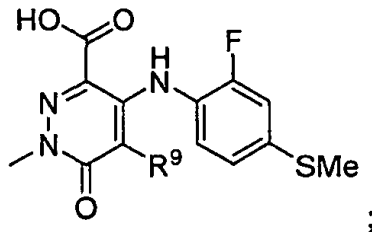


99

(d) hacer reaccionar el compuesto 99 con una anilina que tiene la fórmula



en presencia de una base de amida, para proporcionar el compuesto 101



101

5

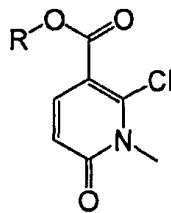
y

(e) hacer reaccionar el compuesto 101 con R^3NH_2 o bien en presencia de (i) un reactivo de acoplamiento cuando R^3 es tal como se define en la fórmula II o bien (ii) una base de amida cuando R^3 es tal como se define en la fórmula II con la excepción de que R^3 no es H, para proporcionar dicho compuesto de fórmula II.

10

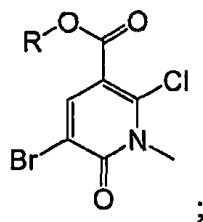
En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula V en la que R^9 es Me, comprendiendo dicho método:

(a) bromar un compuesto que tiene la fórmula 105

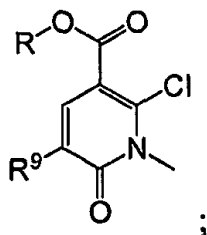


105

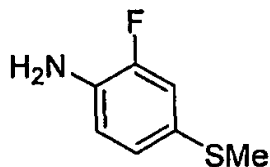
en la que R es alquilo, para proporcionar el compuesto 106

**106**

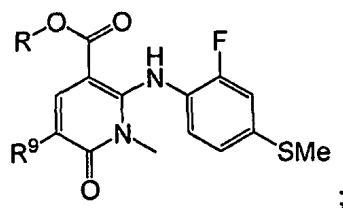
(b) hacer reaccionar el compuesto 106 con $Zn(Me)_2$ en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, y opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el compuesto 107

**107**

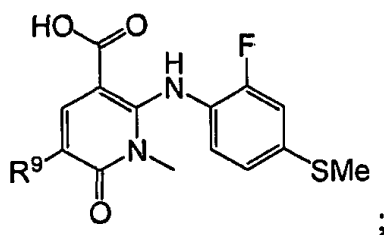
5 (c) hacer reaccionar el compuesto 107 con una anilina que tiene la fórmula



en presencia de una base de amida, para proporcionar el compuesto 108

**108**

(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 108 en condiciones básicas para proporcionar el compuesto 109

**109**

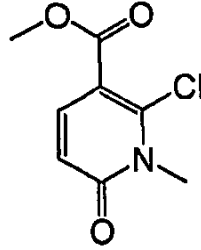
10

y

(e) hacer reaccionar o bien el compuesto 108 o bien el compuesto 109 con R^3NH_2 , en el que R^3 es tal como se define en la fórmula V, en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto de fórmula V.

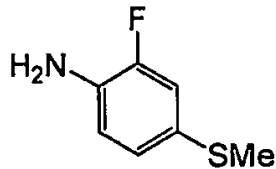
En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula V en la que R⁹ es Cl, comprendiendo dicho método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 112

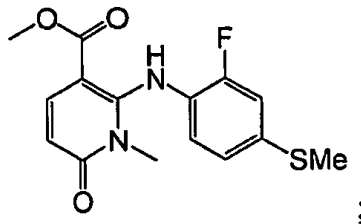


112

5 con una anilina que tiene la fórmula

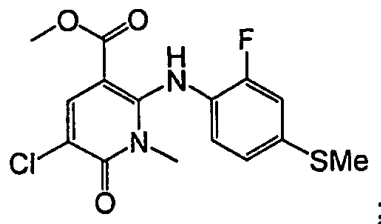


en presencia de una base de amida para proporcionar el compuesto 117



117

(b) clorar el compuesto 117 para proporcionar el compuesto 118

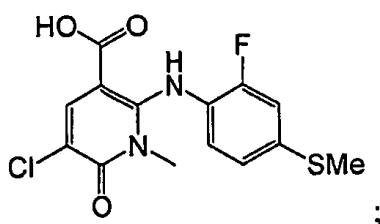


118

10

y

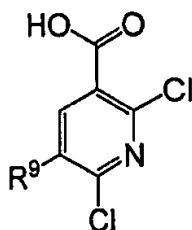
(c) hidrolizar opcionalmente el compuesto 118 para proporcionar el compuesto 118A

**118A**

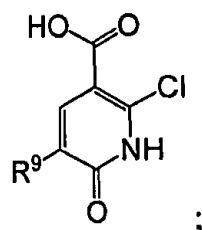
(d) hacer reaccionar o bien el compuesto 118 o bien 118A con (S)-MeCH(OH)CH₂ONH₂ o HOCH₂CH₂ONH₂ en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto de fórmula V.

5 En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula V en la que R⁹ es H o F, comprendiendo dicho método:

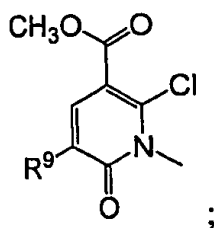
(a) tratar un compuesto de fórmula 140

**140**

en la que R⁹ es H o F, con NaOH acuoso para proporcionar el compuesto 141

**141**

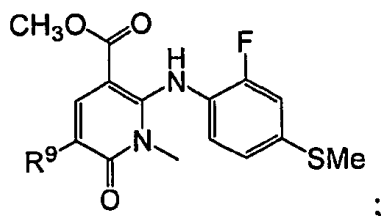
10 (b) hacer reaccionar el compuesto 141 con CH₃X, en el que X es un haluro, en presencia de una base para proporcionar el compuesto 142

**142**

(c) hacer reaccionar el compuesto 142 con una anilina que tiene la fórmula

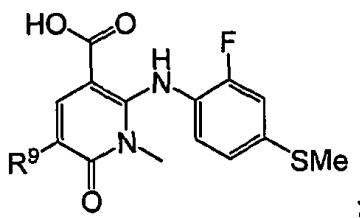


en presencia de una base de amida para proporcionar el compuesto 143



143

(d) hidrolizar opcionalmente el compuesto 143 para proporcionar el compuesto 144



144

5

(e) hacer reaccionar o bien el compuesto 143 o bien 144 con R^3NH_2 , en el que R^3 es tal como se define en la fórmula V, en presencia de un reactivo de acoplamiento o una base de amida, para proporcionar dicho compuesto de fórmula V.

10 En una realización de los métodos anteriores, el agente de acoplamiento es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio.

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de uso de los compuestos de esta invención como medicamento para tratar enfermedades o estados médicos mediados por MEK. Por ejemplo, esta invención proporciona un compuesto de esta invención como medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno hiperproliferativo. En otro aspecto, esta invención proporciona un compuesto de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de producción de un efecto inhibidor de MEK en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención.

25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho estado mediado por MEK para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado mediado por MEK.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que inhiben MEK, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de

ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o de próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata (HBP)).

5 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad del riñón (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o el tratamiento de dolor en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para la prevención de la implantación del blastocito en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica u otro estado inflamatorio tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

20 La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero. En una realización, dicho uso se refiere al tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicho uso se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o de próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata (HBP)).

25 La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

30 La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para su uso en el tratamiento de pancreatitis o enfermedad riñón en un mamífero.

35 La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para su uso en la prevención de la implantación del blastocisto en un mamífero.

40 La invención también se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero. En una realización, dicho uso para tratar una enfermedad se selecciona del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

45 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado relacionado con enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de las enfermedades y/o los estados anteriores incluyen artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, respuestas alérgicas incluyendo rinitis alérgica asma y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad de riñón

poliquístico, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca congestiva, osteoartritis, neurofibromatosis, rechazo de trasplante de órganos, caquexia y dolor.

Se proporciona además un compuesto de la presente invención para su uso como medicamento en el tratamiento de las enfermedades y los estados descritos anteriormente en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padece tal trastorno. También se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y los estados descritos anteriormente en un animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padece tal trastorno.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables e hidratos de dichos compuestos, según métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado que tienen psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, HBP, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, LMMC, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer colon, cáncer mama, tumores testiculares, ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroideas, paratiroides o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma del SNC primario, tumores de la médula espinal, gliomas del tallo encefálico o adenomas hipofisarios).

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterápico, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, y del agente quimioterápico juntas son eficaces en la inhibición del crecimiento celular anómalo. Se conocen actualmente en la técnica muchos quimioterápicos. En una realización, el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que inhiben MEK que comprenden uno o más compuestos de la presente invención.

Esta invención se refiere además a un método para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo, método que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con radioterapia, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco son, en combinación con la radioterapia, eficaces en la inhibición del crecimiento celular anómalo o el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen en la técnica técnicas para administrar la radioterapia, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describió en el presente documento.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radiación para los fines de destruir y/o inhibir el crecimiento de tales células. Por consiguiente, esta invención se refiere además a un método para sensibilizar células anómalas en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, cantidad que es eficaz en la sensibilización de células anómalas al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método puede determinarse según los medios para determinar cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden usarse además ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por ejemplo, la invención también se refiere a un método de y a una composición farmacéutica de inhibición del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Pueden usarse agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), conjuntamente con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de la matriz útiles en los documentos WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566,

EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, la patente estadounidense n.º 5.863.949, la patente estadounidense n.º 5.861.510 y el documento EP 780.386, todos los cuales se incorporan en el presente documento en su totalidad como referencia. Inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen poca o ninguna actividad inhibiendo MMP-1. Se prefieren más los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con las otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Los términos “crecimiento celular anómalo” y “trastorno hiperproliferativo” se usan de manera intercambiable en esta solicitud.

“Crecimiento celular anómalo”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina cinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor tirosina cinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación de tirosina cinasas aberrante; (3) cualquier tumor que prolifere mediante receptores tirosina cinasa; (4) cualquier tumor que prolifere mediante activación de serina/treonina cinasas aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación de serina/treonina cinasas aberrante.

El término “tratar”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o estado al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o estado. El término “tratamiento”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar tal como se definió “tratar” de manera inmediatamente anterior.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a una cantidad de este tipo variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado patológico y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero no obstante puede determinarse de manera rutinaria por un experto en la técnica. “Tratar” pretende significar al menos la mitigación de un estado patológico en un mamífero, tal como un ser humano, que se ve afectado, al menos en parte, por la actividad de MEK, e incluye prevenir que se produzca el estado patológico en un mamífero, particularmente cuando se encuentra que el mamífero está predispuesto a tener el estado patológico pero aún no se le ha diagnosticado que lo tiene; modular y/o inhibir el estado patológico; y/o aliviar el estado patológico.

Con el fin de usar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, tal como se definió anteriormente en el presente documento en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas según una realización de esta invención, se mezcla íntimamente un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo (solo o junto con un agente terapéutico adicional) con un portador farmacéuticamente aceptable según técnicas de composición farmacéutica convencionales para producir una dosis. Un portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral. Los ejemplos de portadores adecuados incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, edulcorantes, estabilizadores (para promover el almacenamiento a largo plazo), emulsionantes, agentes de unión, agentes espesantes, sales, conservantes, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, agentes aromatizantes y materiales misceláneos tales como tampones y absorbentes que pueden necesitarse con el fin de preparar una composición terapéutica particular. El uso de tales medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con un compuesto de la presente invención, se contempla su uso en las composiciones y preparaciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones y preparaciones descritas en el presente documento.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o suspensiones o disoluciones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una disolución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

- 5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes disgregantes y de granulación tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimido pueden recubrirse o no recubrirse o bien para modificar su disgregación y la absorción posterior del principio activo dentro del tubo digestivo, o bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando procedimientos y agentes de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica.
- 10 Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blancas en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 15 Las suspensiones acuosas contienen generalmente el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes humectantes o de dispersión tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).
- 20 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener también un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden prepararse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 25 Gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente humectante o de dispersión, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se muestran a modo de ejemplo agentes humectantes o de dispersión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se producen de manera natural tales como goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural tales como semilla de soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.
- 35 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, o pueden contener también un agente demulcente, conservante, aromatizante y/o colorante.
- 40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar también en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que puede formularse según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol.
- 45 Pueden prepararse formulaciones de supositorio mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.
- 50 Pueden obtenerse generalmente formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y suspensiones o disoluciones acuosas u oleosas formulando un principio activo con un vehículo o diluyente aceptable por vía tópica, convencional usando procedimientos bien conocidos en la técnica.
- 55 Las composiciones para administración mediante insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30 μm o mucho menos, comprendiendo el propio polvo o bien principio activo solo o bien diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como

lactosa. El polvo para insuflación se retiene entonces convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, de 1 a 50 mg de principio activo para su uso con un dispositivo turboinhalador, tal como se usa para la insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.

5 Las composiciones para administración mediante inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo como un aerosol que contiene gotitas o bien sólidas o bien líquidas finamente divididas. Pueden usarse propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol está dispuesto convenientemente para dispersar una cantidad medida de principio activo.

10 Para información adicional sobre formulaciones, véase el capítulo 25.2 en el volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

15 La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica individual variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la gravedad del trastorno o estado, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto ascendería a de aproximadamente 0,07 a 2,45 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo de todo el día. Para información adicional sobre vías de administración y regímenes de dosificación, véase el capítulo 25.3 en el volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

25 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profiláctico de un compuesto de la presente invención variará de manera natural según la naturaleza y gravedad de los estados, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios bien conocidos de medicina.

30 Los compuestos de esta invención pueden usarse solos en combinación con otros fármacos y terapias usados en el tratamiento de estados patológicos que se beneficiarían de la inhibición de MEK. Tal tratamiento puede implicar, además de los compuestos de la invención, quimioterapia o radioterapia o cirugía convencional. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

35 (i) fármacos antiproliferativos/anti-neoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea o uno de los antimetabolitos preferidos dados a conocer en la solicitud de patente europea n.º 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

45 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de receptores de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant) antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de ciproterona y Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida)), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, asanastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

50 (iii) agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidores de la familia de cinasas c-Src e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor de plasminógeno de tipo urocinasa o anticuerpos frente a heparanasa);

55 (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastumuzab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix C225]), y cualquier anticuerpo frente a factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento dado a conocer por Stern *et al.* *Critical Reviews in Oncology/Haematology*, 2005, vol. 54, págs. 11-29); tales inhibidores incluyen inhibidores de tirosina cinasas (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasas de la familia del factor de crecimiento epidérmico tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

- (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de quinasas MEK y/o AKT, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de cinasa abl, inhibidores de receptor cinasa de IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;
- 5
- 10 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivascular bevacizumab [Avastin™], e inhibidores del receptor tirosina cinasa de VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), compuestos tales como los dados a conocer en las publicaciones PCT N.^{os} WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$, inhibidores de MMP, inhibidores de COX-2 y angiostatina);
- 15
- 20 (vi) agentes de daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos dados a conocer en las publicaciones PCT n.^{os} WO 99/02166, WO 0/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido (por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente tales como ISIS 2503, y antisentido anti-ras);
- 25 (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo por ejemplo GVAX™, enfoques para remplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida a genes) tales como los que utilizan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos;
- (ix) interferón; y
- 30 (x) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques para usar células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques usando líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y enfoques utilizando anticuerpos anti-idiotípicos.
- 35 Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis descrito anteriormente en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis aprobado.
- 40 Según este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la presente invención tal como se define en el presente documento y un agente antitumoral adicional tal como se define en el presente documento para el tratamiento conjunto de cáncer.
- Aunque los compuestos de la presente invención son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para su uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también son útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de MEK. Por tanto, son útiles como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.
- 45
- En el presente documento se da a conocer adicionalmente un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo. El kit también puede comprender una etiqueta o prospecto en o asociado con el recipiente. El término "prospecto" se usa para referirse a instrucciones incluidas habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, las contraindicaciones y/o las advertencias referentes al uso de tales productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringuillas, paquete de blíster, etc. El recipiente puede estar formado a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo, que es eficaz para tratar el estado, y puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede estar en una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o prospecto puede indicar que la composición se usa para tratar el estado de elección, tal como cáncer. En una realización, la etiqueta o prospectos indican que el compuesto de la presente invención o una
- 50
- 55

5 formulación del mismo puede usarse para tratar una enfermedad o estado médico mediado por MEK. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente que va a tratarse es uno que tiene una enfermedad o estado médico mediado por MEK tal como un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio. La etiqueta o prospecto puede indicar también que la composición puede usarse para tratar otros trastornos. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (“*bacteriostatic water for injection*”, BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

10 Un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo contenida en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa o antiinflamatoria. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

15 El kit puede comprender además instrucciones para la administración de un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo (“primera formulación”) y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además indicaciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las composiciones farmacéuticas primera y segunda a un paciente que lo necesita.

20 Los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de la presente invención, tales como comprimidos o cápsulas. Un kit de este tipo incluye preferiblemente varias dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas con el fin de su uso previsto. Un ejemplo de un kit de este tipo es un “paquete de blíster”. Se conocen bien en la industria del envasado paquetes de blíster y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitarias farmacéuticas. Si se desea, puede proporcionarse un registro, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un inserto de calendario, que designa los días en el programa de tratamiento en los que pueden administrarse las dosificaciones.

25 Cuando el kit comprende un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener los componentes separados tal como un frasco dividido o un sobre de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Normalmente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por el médico que prescribe.

Ensayos biológicos

40 Los siguientes ensayos pueden utilizarse para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de MEK.

Ejemplo A

Ensayo de enzima MEK (prueba 1a)

45 Puede determinarse la actividad de los compuestos de la presente invención mediante el siguiente procedimiento. Se expresa MEK-1 (2-393) constitutivamente activa, etiquetada con 6 His N-terminal en *E. coli* y se purifica la proteína mediante métodos convencionales (Ahn *et al.*, Science 1994, 265, 966-970). Se evalúa la actividad de MEK1 midiendo la incorporación de γ -³³P-fosfato a partir de γ -³³P-ATP sobre ERK2 etiquetada con His N-terminal, que se expresa en *E. coli* y se purifica mediante métodos convencionales, en presencia de MEK-1. El análisis se lleva a cabo en una placa de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100 μ l) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, β -glicerolfosfato 5 mM, ortovanadato de sodio 100 μ M, DTT 5 mM, MEK1 5 nM y ERK2 50 1 μ M. Se suspenden los inhibidores en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles, se realizan a una concentración final de DMSO al 1%. Se inician las reacciones mediante la adición de ATP 10 μ M (con 0,5 μ Ci de γ -³³P-ATP/pocillo) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade un volumen igual de TCA al 25% para detener la reacción y precipitar las proteínas. Las proteínas precipitadas se atrapan sobre placas de filtro de fibra de vidrio B, y el ATP en exceso marcado se separa mediante lavado utilizando un colector Tomtec MACH III. Se deja que las placas se sequen al aire antes de añadir 30 μ l/pocillo de Packard Microscint 20, y se cuentan las 55 placas utilizando un instrumento Packard TopCount.

Ejemplo B

Ensayo de fosforilación de ERK 1/2 celular (prueba 1b)

5 Pueden determinarse las propiedades de inhibición de MEK 1/2 de los compuestos de la invención mediante el siguiente ensayo celular *in vitro*. Se determinó la inhibición de la fosforilación de ERK 1/2 basal incubando células con compuesto durante 1 hora y cuantificando la señal de pERK fluorescente en las células fijadas y normalizándola a la señal de ERK total.

10 Materiales y métodos: Se obtuvieron células Malme-3M de la ATCC y se hicieron crecer en RPMI-1640 complementado con suero bovino fetal al 10%. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 15.000 células/pocillo y se dejó que se unieran durante 1-2 horas. Entonces se añadieron los compuestos diluidos a una concentración final de DMSO al 1%. Tras 1 hora, se lavaron las células con PBS y se fijaron en formaldehído al 3,7% en PBS durante 15 minutos. A esto le siguió el lavado en PBS/Triton X-100 al 0,2% y la permeabilización en MeOH al 100% durante 15 minutos. Se bloquearon las células en tampón de bloqueo Odyssey (LI-COR Biosciences) durante al menos 1 hora. Se añadieron anticuerpos frente a ERK 1/2 fosforilada (Cell Signaling n.º 9106, monoclonal) y ERK 12 total (Santa Cruz Biotechnology n.º sc-94, policlonal) a las células y se incubaron durante al menos 1 hora. Tras lavar con PBS/Triton X-100 al 0,2%, se incubaron las células con anticuerpos secundarios marcados fluorescentemente (anticuerpo de cabra anti-IgG-IRDye800 de conejo, Rockland y anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón-Alexa Fluor 680, Molecular Probes) durante una hora adicional. Entonces se lavaron las células y se analizó su fluorescencia a ambas longitudes de onda utilizando el sistema de obtención de imágenes infrarrojas Odyssey (LI-COR Biosciences). Se normalizó la señal de ERK fosforilada a la señal de ERK total.

20 Ejemplo C

Ensayo de solubilidad acuosa

25 Se midió la solubilidad acuosa termodinámica de los compuestos utilizando un método de matraz de agitación modificado. Se confirmó la cristalinidad de cada compuesto utilizando un microscopio de luz polarizada (Olympus BX51). Para cada compuesto sometido a ensayo, se pesaron aproximadamente 0,5 mg de compuesto seco en un vial que va a usarse para preparar las disoluciones patrón. También se pesaron aproximadamente 0,5 mg en varios viales para las disoluciones acuosas desconocidas, un vial para cada pH que va a someterse a ensayo.

30 Para cada disolución acuosa desconocida, se añadieron 0,5 ml de tampón acuoso (fosfato de potasio 10 mM) al pH deseado a 0,5 mg de compuesto seco. (Para pH 1,2, se usó HCl 0,1 N). El límite de concentración superior para este ensayo era por tanto de 1 mg/ml. Se agitó entonces cada disolución acuosa desconocida a 350 rpm a temperatura ambiente durante 24 horas para permitir un tiempo adecuado para el equilibrado. Tras agitar, se comprobó y confirmó el pH final de cada muestra. Posteriormente, se retiraron alícuotas y se filtraron en viales de HPLC para su análisis.

35 Se preparó una disolución madre para cada compuesto disolviendo 0,5 mg del compuesto en un volumen total de 1 ml de metanol para una concentración madre de 500 µg/ml. Entonces se diluyó en serie la disolución madre creando una curva de calibración desde 5 hasta 250 µg/ml.

Se analizaron inmediatamente las muestras y los patrones mediante CL/UV. Para cada una de las muestras acuosas, se inyectaron dos volúmenes diferentes por triplicado. Para cada uno de los patrones, se inyectaron dos volúmenes diferentes individualmente. Las muestras que producían picos fuera del intervalo de calibración se diluyeron en serie y volvieron a analizarse.

40 El sistema de HPLC/PDA estaba compuesto por un sistema de separaciones Alliance 2795 (Waters) o un sistema de separaciones UPLC (Waters) combinados con un detector de matriz de fotodiodos 2996 (Waters). En el sistema Alliance, se logró la separación cromatográfica del analito utilizando una columna YMC ODS-Aq C18 (3,0 x 50 mm, diámetro de partícula de 3 µm, 120Å, Waters) conjuntamente con condiciones de gradiente usando fases móviles A (acuosa, ácido heptafluorobutírico al 0,01% (HFBA), alcohol isopropílico al 1%) y B (HFBA al 0,01% y alcohol isopropílico al 1% en acetonitrilo). El tiempo de ejecución total, incluyendo el tiempo de reequilibrado, para una única inyección fue de 5 minutos. Se midieron las respuestas del analito monitorizando la absorbancia a 220 nm y 254 nm. El límite de detección para la mayoría de los compuestos en este sistema era de aproximadamente 1 µg/ml.

50 En el sistema Acquity, se logró la separación cromatográfica del analito utilizando una columna Acquity UPLC BEH, C18 (2,1 x 50 mm, tamaño de partícula de 1,7 µm, Waters) conjuntamente con condiciones de gradiente usando fases móviles A (acuosa, ácido fórmico (FA) al 0,1%, alcohol isopropílico al 1%) y B (FA al 0,1% y alcohol isopropílico al 1% en acetonitrilo). El tiempo de ejecución total, incluyendo el tiempo de reequilibrado, para una única inyección fue de 3 minutos. Se midieron las respuestas del analito controlando la absorbancia a 220 nm y 254 nm. El límite de detección para la mayoría de los compuestos de este sistema era de aproximadamente 1 µg/ml. En el extremo posterior del sistema Acquity se encuentra un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple ZQ-2000 (Waters). Se utilizó ESI positivo para la identificación de la masa del compuesto original.

55 Se adquirieron los datos y se procesaron utilizando el software Waters Empower. Se logró la calibración

representando gráficamente las razones de área de pico como una función de las concentraciones nominales de las muestras patrón. Se generó un modelo de calibración mediante regresión lineal de la curva de calibración. Se usó el modelo para calcular las concentraciones en todas las muestras acuosas.

- 5 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmulas I a VI varían con el cambio estructural tal como se esperaba, en general puede demostrarse la actividad y/o solubilidad que tienen los compuestos a las siguientes concentraciones o dosis:

Compuestos de fórmula II

Prueba 1a (ensayo enzimático): $CI_{50} \leq 250$ nM, por ejemplo ≤ 100 nM, como ejemplo adicional ≤ 30 nM.

Prueba 1b: (ensayo celular): $CI_{50} \leq 180$, por ejemplo ≤ 80 nM, como ejemplo adicional ≤ 10 nM.

- 10 Compuestos de fórmula III

Prueba 1a (ensayo enzimático): $CI_{50} \leq 250$ nM, por ejemplo ≤ 50 nM, como ejemplo adicional < 20 nM; y

Prueba 1b: (ensayo celular): $CI_{50} \leq 600$ nM, por ejemplo ≤ 30 nM, como ejemplo adicional ≤ 10 nM.

Compuestos de fórmula V

Prueba 1a (ensayo enzimático): $CI_{50} \leq 40$ nM, por ejemplo ≤ 20 nM; y

- 15 Prueba 1b: (ensayo celular): $CI_{50} \leq 10$ nM.

Compuestos de fórmula VI

Prueba 1a (ensayo enzimático): $CI_{50} \leq 35$ nM, como ejemplo adicional ≤ 15 nM, y como ejemplo adicional ≤ 10 nM.

Prueba 1b: (ensayo celular): $CI_{50} \leq 5$ nM, como ejemplo adicional ≤ 1 nM.

Ejemplos

- 20 Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, ha de entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y sólo pretenden sugerir un método de poner en práctica la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios de otros inhibidores de MEK de la invención. Por ejemplo, puede realizarse satisfactoriamente la síntesis de compuestos no facilitados a modo de ejemplo según la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos que interfieren, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos, y/o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que tienen aplicabilidad otras reacciones dadas a conocer en el presente documento o conocidas en la técnica para preparar otros compuestos de la invención.

- 30 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano se adquirieron de Aldrich en botellas Sure-Seal y se usaron tal como se recibieron.

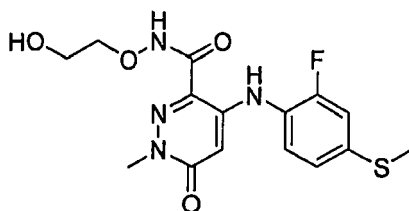
- 35 Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca lo contrario) en disolventes anhidros y los matraces de reacción normalmente estaban dotados de septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó al calor.

Se realizó cromatografía en columna en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna en gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters).

- 40 Se registraron los espectros de 1H -RMN con un instrumento Varian que opera a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de 1H -RMN como soluciones de $CDCl_3$ (se indican en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Se usaron otros disolventes de NMR según fue necesario. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se facilitan, se indican en hertzios (Hz).

45

Ejemplo de referencia 1



4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

5 Etapa A: Preparación de 2-(2-metilhidrazono)propanoato de etilo: A una suspensión de piruvato de etilo (37,8 ml, 338 mmol) y $MgSO_4$ (40,8 g, 339 mmol) en $CHCl_3$ (500 ml) se le añadió una disolución de metilhidrazina (18,0 ml, 332 mmol) en $CHCl_3$ (100 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción. Se concentró el filtrado a presión reducida dando 44 g (94%) del producto deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

10 Etapa B: Preparación de 3-(2-(1-etoxi-1-oxopropan-2-iliden)-1-metilhidrazinil)-3-oxopropanoato de metilo: A una disolución de 2-(2-metilhidrazono)propanoato de etilo (25,0 ml, 186 mmol) en THF (500 ml) a 0°C se le añadió LiH (2,02 g, 241 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos a 0°C, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Se añadió cloruro de metilmalonilo (26,7 ml, 242 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se extinguió cuidadosamente la reacción con HCl acuoso 1 N a 0°C, se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando 46 g (99%) del producto deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

20 Etapa C: Preparación de 5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo: A una disolución de 2-(2-metil-2-(metil 3-oxopropanoil)hidrazono)propanoato de etilo (1,02 g, 4,09 mmol) en MeCN (10 ml) a 0°C se le añadió DBU (2,0 ml, 13 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl acuoso al 10%, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando 0,39 g (48%) del producto en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional.

25 Etapa D: Preparación de 5-hidroxi-2,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona: Se sometió a reflujo una mezcla de 5-hidroxi-2,6-dimetil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo (3,00 g, 15,1 mmol) y HCl acuoso 6 N (25 ml, 150 mmol) en dioxano (25 ml) durante 48 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando el material en bruto, que se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando 0,74 g (35%) del producto deseado. Se concentró la fase acuosa a presión reducida. Se diluyó el sólido resultante con agua y EtOAc-THF. Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando 0,80 g (37%) del producto deseado adicional. Se obtuvo un total de 1,54 g (72%) del producto deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

30 Etapa E: Preparación de 5-cloro-2,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona: Se agitó una mezcla de 5-hidroxi-2,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (736 mg, 5,25 mmol) y $POCl_3$ (4,5 ml) a 85°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando el material en bruto que se extinguió con Na_2CO_3 acuoso saturado. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando 587 mg (70%) del producto deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

35 Etapa F: Preparación de ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una disolución de 5-cloro-2,6-dimetilpiridazin-3(2H)-ona (780 mg, 4,67 mmol) en H_2SO_4 fumante (25 ml) a 0°C se le añadió lentamente $K_2Cr_2O_7$ (3,33 g, 11,2 mmol) con agitación. Tras la adición de $K_2Cr_2O_7$, se retiró el baño de hielo y se dejó que se calentara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Cuando la reacción empezó a progresar demasiado rápido se substituyó el baño de hielo y se añadió el resto del $K_2Cr_2O_7$. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando 649 mg (74%) del producto deseado, que se usó directamente sin purificación adicional.

40 Etapa G: Preparación de 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo: Se sometió a reflujo una disolución de ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (390 mg, 2,07 mmol) y HCl conc. (0,10 ml) en MeOH (6 ml) durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando el material en bruto, que se disolvió en EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de hexanos al 100% a EtOAc a del 10 al 20% a del 30 al 50%

en hexanos) proporcionando 72 mg (17%) del producto deseado.

Etapa H: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo:

Se selló en un vial una disolución mixta de 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (72 mg, 0,35 mmol), 2-fluoro-4-metiltioanilina (69 mg, 0,44 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmol), BINAP (40 mg, 0,064 mmol) y Cs₂CO₃ (197 mg, 0,60 mmol) en tolueno (1,5 ml) bajo atmósfera de N₂. Se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y entonces se calentó a 80°C durante 16 horas con agitación. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con EtOAc. Se lavó el filtrado con agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 1% en CH₂Cl₂) seguido por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice adicional (EtOAc del 10 a del 15 al 20% en CH₂Cl₂) proporcionando 48 mg (42%) del producto deseado.

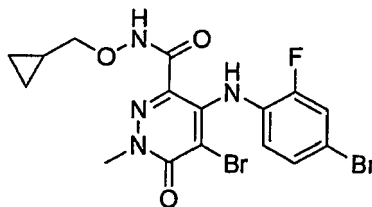
Etapa I: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida:

A una disolución de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (25 mg, 0,077 mmol) y O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (24 mg, 0,23 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió LiHMDS (0,54 ml, 0,54 mmol, 1 M en THF). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 1,5% en CH₂Cl₂) proporcionando 30 mg (99%) del producto deseado.

Etapa J: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida:

A una disolución de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida (30 mg, 0,077 mmol) en EtOH/THF (2 ml/2 ml) se le añadió HCl acuoso 1 N (0,15 ml, 0,15 mmol, disolución acuosa 1 N) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción a pH 7, se diluyó con EtOAc (3x), se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de EtOAc al 100% a CH₂Cl₂ al 100% a MeOH del 2,5 a del 3 al 5% en CH₂Cl₂) proporcionando 6 mg (22%) del producto deseado. EM APCI (-) *m/z* 367 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,35 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 2



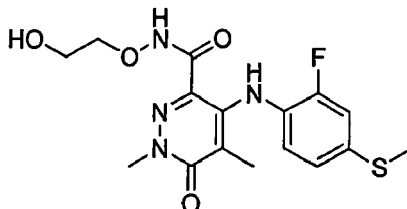
5-Bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 4-(2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo: Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 61% mediante el procedimiento tal como se describió previamente en el ejemplo 1 (etapa H) usando 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (109 mg, 0,54 mmol, preparado tal como se describió en el ejemplo 1 (etapas A -G) y 2-fluoroanilina (0,053 ml, 0,54 mmol).

Etapa B: Preparación de 5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo: Se agitó una mezcla de 4-(2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (88 mg, 0,32 mmol) y NBS (59 mg, 0,33 mmol) en DMF (1,5 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua (2x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de CH₂Cl₂ al 100% a MeOH al 0,5% en CH₂Cl₂) seguido por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice adicional (EtOAc al 30% en CH₂Cl₂) dando 80 mg de una mezcla de 5-bromo-4-(2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo y 5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo. Esta mezcla se sometió de nuevo a bromación. Se añadió a esta mezcla DMF (1,5 ml) seguido por NBS (29 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 15 mg adicionales de NBS y se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas adicionales a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua (2x). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 30% en CH₂Cl₂) proporcionando 62 mg (64%) del producto deseado.

Etapa C: Preparación de 5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 40% mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (etapa I) usando 5-bromo-4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (31 mg, 0,071 mmol) y O-ciclopropilmetil-hidroxilamina (20 mg, 0,23 mmol).
 5 EM APCI (-) m/z 487, 489, 491 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,58 (q, 2H), 0,31 (q, 2H).

Ejemplo de referencia 3



4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

10 Etapa A: Preparación de N-metilpropionohidrazida: A una disolución de metilhidrazina (27,6 ml, 508 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en CH_2Cl_2 (130 ml) a 0°C se le añadió una disolución de cloruro de acetilo (15,0 ml, 169 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se separaron por filtración los sólidos de color blanco y se concentró el filtrado a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante destilación a vacío proporcionando 8,25 g (48%) del producto deseado (63-66°C a 0,14 mm de Hg).

15 Etapa B: Preparación 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato de dietilo: Se sometió a reflujo una disolución de N-metilpropionohidrazida (18,78 g, 183,9 mmol) y cetomalonato de dietilo (56,1 ml, 368 mmol) en tolueno (136 ml) con una trampa Dean-stark durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de hexanos al 100% a EtOAc a del 5 al 10% en hexanos) proporcionando 23 g (49%) del producto deseado.

20 Etapa C: Preparación de 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo: A una disolución de LiHMDS (0,78 ml, 0,78 mmol, disolución 1 M en THF) en THF (1 ml) a -78°C se añadió una disolución de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato de dietilo (50 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml). Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -40°C y se agitó durante 1,5 horas a -40°C . Se extinguió la mezcla de reacción con HCl acuoso al 10% y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de hexanos al 100% a % EtOAc el 20% en hexanos) proporcionando 25 mg (61 %) del producto deseado.

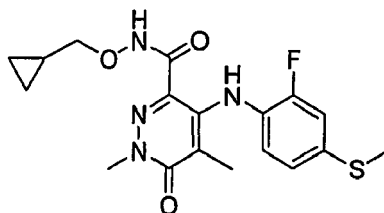
25 Etapa D: Preparación de 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo: Se calentó una mezcla de 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo (1,85 g, 8,72 mmol) y POCl_3 (9 ml) durante 16 horas a 85°C . Se eliminó el POCl_3 a presión reducida. Entonces se extinguió el material en bruto con hielo-agua. Se neutralizó la mezcla con NaHCO_3 acuoso saturado (pH de ~ 6 a 7) y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de hexanos al 100% a EtOAc a del 5 al 10 al 20% en hexanos) proporcionando 1,72 g (86%) del producto deseado.

30 Etapa E: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo: Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 81% mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (etapa H) usando 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 2,17 mmol) y 2-fluoro-4-metiltioanilina (375 mg, 2,38 mmol).

35 Etapa F: Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 78% (2 etapas) mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 1 (etapas I y J) usando 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0,14 mmol) y O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (44 mg, 0,43 mmol). EM APCI (-) m/z 381 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,87 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

40 Se prepararon los siguientes compuestos mediante el procedimiento tal como se describió en el ejemplo 1 (etapa I) usando 4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo y la hidroxilamina apropiada.

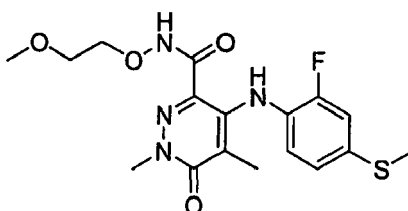
Ejemplo de referencia 4



N-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

5 EM APCI (-) m/z 391 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (d, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,16 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,31 (m, 2H).

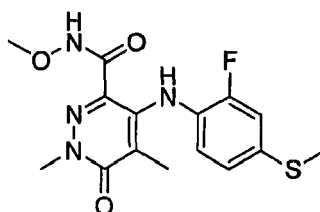
Ejemplo de referencia 5



4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-metoxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

10 EM APCI (-) m/z 395 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

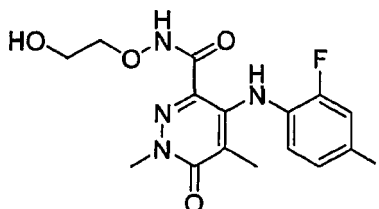
Ejemplo de referencia 6



4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 EM APCI (-) m/z 351 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 7



4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

20 Etapa A: Preparación de ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una disolución de LiHMDS (331 ml, 331 mmol, disolución 1 M en THF) en THF (430 ml) a -78°C se le añadió una disolución de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato de dietilo (21,40 g, 82,86 mmol) preparada mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3 (etapa B) en THF (10 ml). Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta -40°C a lo largo de 1 hora y se agitó durante 1,5 horas a -40°C . A la mezcla de reacción a -40°C se le añadió agua (500 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a

presión reducida para eliminar el THF. Se extinguió la mezcla acuosa resultante con HCl acuoso 6 N a 0°C y se acidificó a pH de 1 a 2. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separaron los precipitados por filtración y se trituraron con CH₂Cl₂ proporcionando 7,21 g (47%) del producto deseado. Se extrajo el filtrado con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material en bruto que se trituró con CH₂Cl₂ proporcionando 3,56 g (23%) del producto deseado adicional. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material en bruto que se trituró con CH₂Cl₂ proporcionando 1,32 g (9%) del producto deseado adicional. Se obtuvo un total de 12,09 g (79%) del producto deseado.

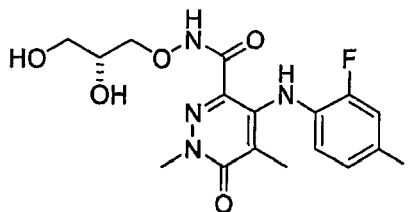
10 Etapa B: Preparación de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: Se calentó una mezcla de ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (876 mg, 4,76 mmol) y POCl₃ (4,5 ml) durante 24 horas a 85°C. Se eliminó el POCl₃ a presión reducida. Se extinguió el material en bruto con hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras eliminar los sólidos mediante filtración, se extrajo el filtrado acuoso con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando. Se combinó el material recuperado con los sólidos previamente aislados y se trituraron con éter proporcionando 577 mg (60%) del producto deseado.

15 Etapa C: Preparación de ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una suspensión de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (200 mg, 0,99 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (478 mg, 1,97 mmol) en THF (6,5 ml) a -78°C se le añadió lentamente una disolución de LiHMDS (3,00 ml, 3,00 mmol, disolución 1 M en THF). Tras completar la adición, se calentó lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl acuoso 6 N (8 ml) a 0°C, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y éter, y se trituraron con éter proporcionando 158 mg (38%) del producto deseado.

20 Etapa D: Preparación de 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (41 mg, 0,10 mmol) y HOBt (28 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió EDCI (40 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas. Se añadió O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (21 mg, 0,20 mmol) y TEA (0,030 ml, 0,22 mmol) al éster activado a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1,5 horas, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera, NaHCO₃ acuoso saturado (2x) y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida que se usó directamente sin purificación adicional. Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento previamente descrito en el ejemplo 1 (etapa J) usando la 4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida en bruto (rendimiento del 40% a lo largo de dos etapas).
35 EM APCI (-) *m/z* 461 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 1,78 (s, 3H).

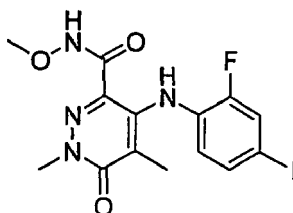
40 Se prepararon los siguientes compuestos mediante los procedimientos tal como se describió previamente en el ejemplo 7 (etapas C y D) usando las anilinas apropiadas e hidroxilamina. En algunos casos, puede requerirse una etapa final de desprotección. Estas desprotecciones pueden lograrse mediante métodos convencionales de la bibliografía.

Ejemplo de referencia 8

(R)-N-(2,3-Dihydroxipropoxi)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

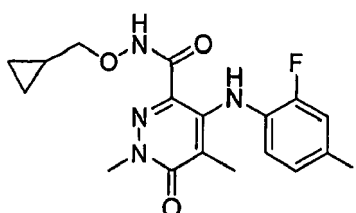
45 EM APCI (-) *m/z* 491 (M-1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 9

4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

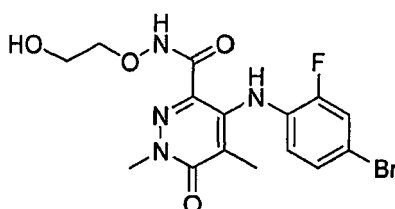
5 EM APCI (-) m/z 431 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 10

N-(Ciclopropilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

10 EM APCI (-) m/z 471 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (d, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,57 (q, 2H), 0,30 (q, 2H).

Ejemplo de referencia 11

4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 Etapa A: Preparación de 2-(2-metilhidrazono)malonato de dietilo: A una disolución de cetomalonato de dietilo (95 g, 546 mmol) en EtOH (600 ml) (matraz de 3 bocas de 2 l equipado con termopar, tubería de N_2 , condensador y agitador mecánico) se le añadió MeNHNH_2 (32 ml, 600 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C (temperatura interna, calentado mediante una camisa de calentamiento) y se agitó durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró a mezcla de reacción a presión reducida dando el material en bruto junto con precipitados sólidos, que se purificó mediante un tapón de gel de sílice (3:2 hexanos:EtOAc) proporcionando 81 g (74%) del producto deseado.

20 Etapa B: Preparación de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato de dietilo: A una disolución de 2-(2-metilhidrazono)malonato (100 g, 494 mmol) en THF (1 l) a 0°C se le añadió LiHMDS (643 ml, 643 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo de 45 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a 0°C . Se añadió cloruro de propionilo (51,6 ml, 593 mmol) en una porción. Se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso saturado (85 ml) y agua (85 ml). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió agua adicional (300 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 250 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 250 ml) seguido por salmuera (250 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando 112 g (88%) del producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa C: Preparación de ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una disolución de LiHMDS (331 ml, 331 mmol, disolución 1 M en THF) en THF (430 ml) a -78°C se le añadió una disolución de 2-(2-metil-2-propionilhidrazono)malonato (21,40 g, 82,86 mmol) en THF (10 ml). Se calentó lentamente la mezcla

5 resultante hasta -40°C a lo largo de 1 hora y se agitó durante 1,5 horas a -40°C . A la mezcla de reacción se le añadió agua (500 ml) a -40°C . Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se extinguió con HCl acuoso 6 N a 0°C y se acidificó a pH 1 a 2. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separaron los precipitados por filtración y se trituraron con CH_2Cl_2 proporcionando 7,21 g (47%) del producto deseado. Se extrajo el filtrado con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material en bruto que se trituró con CH_2Cl_2 proporcionando 3,56 g (23%) adicionales del producto deseado. Se extrajo la fase acuosa de nuevo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material en bruto que se trituró con CH_2Cl_2 proporcionando 1,32 g (9%) adicionales del producto deseado. Se obtuvo un total de 12,09 g (79%) del producto deseado.

15 Etapa D: Preparación de ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: Se calentó una mezcla de ácido 4-hidroxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (35,4 g, 192 mmol), una cantidad catalítica de DMF (3 gotas) y POCl_3 (178 ml, 1,92 mol) durante 2 días a 90°C , y entonces se eliminó el POCl_3 a presión reducida. Se extinguió el material en bruto con hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se separaron por filtración los precipitados formados a partir de la disolución y se lavaron con éter. Se trituraron los precipitados recogidos con éter proporcionando 11,7 g (30%) del producto deseado. Se extrajo el filtrado con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el producto en bruto que se trituró con éter y se secó a presión reducida proporcionando 9,56 g (24%) adicionales del producto deseado. Se obtuvo un total de 21,29 g (55%) del producto deseado.

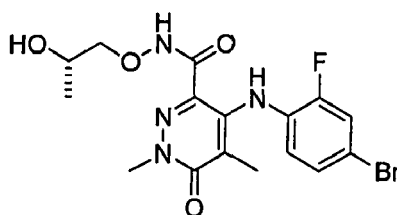
25 Etapa E: Preparación de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico: A una disolución de 4-bromo-2-fluoroanilina (22,6 g, 116 mmol) en THF (165 ml) a -78°C se le añadió lentamente una disolución de LiHMDS (174 ml, 174 mmol, disolución 1 M en THF). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a -78°C . A esta mezcla se le añadió ácido 4-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (11,0 g, 54,4 mmol) como un sólido a -78°C . Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 21 horas. Se extinguió la reacción y se acidificó con HCl acuoso al 10% (250 ml) a 0°C . A esta mezcla se le añadió agua (100 ml), EtOAc (350 ml) y salmuera (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa ácida con EtOAc (2 x 300 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material en bruto que se trituró con éter (5x), se filtró, se lavó con éter y se secó a presión reducida proporcionando 14,51 g (75%) del producto deseado.

35 Etapa F: Preparación de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (14,51 g, 40,74 mmol) y HOBt (11,01 g, 81,48 mmol) en DMF (165 ml) se le añadió EDCI (15,62 g, 81,48 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas. O-(2-(viniloxi)etil)hidroxilamina (8,36 ml, 81,48 mmol) y se añadió TEA (11,36 ml, 81,48 mmol) al éster activado a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1,5 horas se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, salmuera, NaHCO_3 acuoso saturado (2x) y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto en bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

40 Etapa G: Preparación de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida: Se agitó una mezcla de 4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida (17,98 g, 40,75 mmol) y HCl acuoso 6 N (13,58 ml, 81,50 mmol) en EtOH/THF (50 ml/50 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de CH_2Cl_2 al 100% a MeOH al 2,5% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionando 9,41 g (56% para dos etapas) del producto deseado. EM APCI (-) m/z 413, 415 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 1,77 (s, 3H).

50 EM APCI (-) m/z 413, 415 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 1,77 (s, 3H).

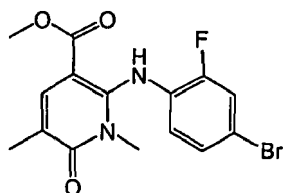
Ejemplo de referencia 12



(S)-4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 427, 429 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 13



5

2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo.

Etapa A. Preparación de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico: Se preparó ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico a partir de ácido dicloronicotínico (3,00 g, 15,6 mmol, Aldrich) según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 3.682.932 produciendo 1,31 g (48%) del producto deseado.

10 Etapa B. Preparación de éster metílico del ácido 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico: A una disolución de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,644 g, 3,71 mmol) en DMF (20 ml) se añadió hidruro de litio (95%, 0,078 g, 9,28 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos bajo N_2 . Se añadió entonces yoduro de metilo (0,508 ml, 1,16 g, 8,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 2 M hasta que el pH fue de 6-7. Se diluyó la mezcla de
15 reacción con EtOAc y NaCl saturado y se separaron las fases. Se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido en bruto de color amarillo. El análisis de HPLC mostró dos productos en una razón 4:1 que se separaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, de 15:1 a 10: 1) dando 0,466 g (62%) del producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanco. También se aisló el producto minoritario como
20 un sólido cristalino de color amarillo pálido y se identificó como el regioisómero éster metílico del ácido 2-cloro-6-metoxi-nicotínico.

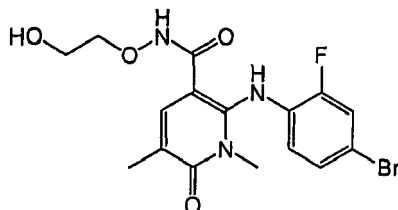
25 Etapa C. Preparación de 5-bromo-2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,496 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,177 g, 0,992 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente bajo N_2 . Se extinguió la mezcla de reacción con bisulfito de sodio saturado y entonces se diluyó con EtOAc y H_2O y se separaron las fases. Se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido de color amarillo con rendimiento cuantitativo.

30 Etapa D. Preparación de 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una suspensión de 5-bromo-2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,400 g, 1,43 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (0,0587 g, 0,0713 mmol) en dioxano (8 ml) a 0°C bajo N_2 se le añadió dimetil-zinc (0,713 ml, 1,43 mmol, disolución en tolueno 2 M). Se calentó inmediatamente la mezcla de reacción hasta 100°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con MeOH (0,800 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. Se sometió a retroextracción la fase acuosa con
35 EtOAc (1x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl saturado, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida hasta obtener una goma de color amarillo oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio 0,164 g (53%) del producto deseado puro como un sólido cristalino de color amarillo.

40 Etapa E: Preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 4-bromo-2-fluorobencenammina (0,058 g, 0,31 mmol) en THF (2 ml) a -78°C bajo N_2 se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (0,56 ml, 0,56 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C . Se añadió entonces gota a gota 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,060 g, 0,28 mmol) como una disolución en THF (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 25 minutos a -78°C . Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de H_2O y se ajustó el pH con
45 HCl 0,1 M y entonces se diluyó con EtOAc y NaCl saturado y se separaron las fases. Se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron (Na_2SO_4) las fases de EtOAc combinadas y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 20:1) dio 0,086 g (84%) del producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanco. EM ESI (+) m/z 371, 373 (M+, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

50

Ejemplo de referencia 14

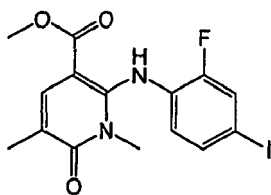
2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Etapa A: Preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato metilo (0,060 g, 0,16 mmol) en THF (2 ml) se añadió O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,042 ml, 0,41 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (0,81 ml, 0,81 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 35 minutos se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de NaHCO₃ saturado y se repartió entre EtOAc y NaCl saturado. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/MeOH, 20:1) dio 0,067 g (94%) del producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanquecino.

15 Etapa B: Preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,067 g, 0,150 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió HCl acuoso 2 M (0,380 ml, 0,760 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción con NaOH 1 M. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado. Se sometieron a retroextracción las fases orgánicas combinadas con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida produciendo 0,060 g (94%) del producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanquecino. EM ESI (+) *m/z* 414, 416 (M⁺, patrón de Br detectado); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

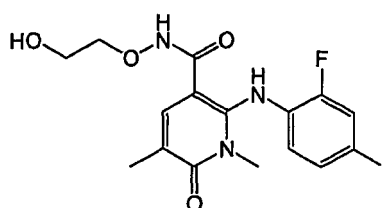
25 Se prepararon los siguientes compuestos usando los métodos tal como se describieron en los ejemplos 13 y 14. En algunos casos, tal como en el ejemplo 14, puede requerirse una etapa final de desprotección. Estas desprotecciones pueden lograrse mediante métodos convencionales de la bibliografía.

Ejemplo de referencia 15

2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

30 Se convirtió 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento descrito en la etapa E del ejemplo 13 usando 2-fluoro-4-yodobencenammina produciendo el producto deseado como un sólido cristalino de color blanco. EM ESI (+) *m/z* 417 (M+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 16

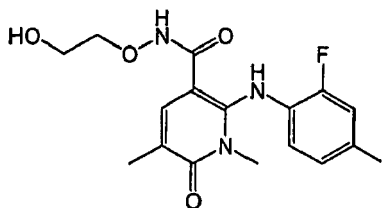


35

2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Etapa A: Preparación de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,500 g, 1,20 mmol) en THF (60 ml) se le añadió O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (0,149 g, 1,44 mmol). Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (4,81 ml, 4,81 mmol) (disolución 1 M en hexanos) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 10 minutos, se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de HCl 1 M y se repartió entre EtOAc y NaCl saturado. Se separaron las fases y se secó (Na₂SO₄) la fase orgánica y se concentró a presión reducida produciendo un sólido en bruto de color amarillo que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa B: Preparación de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida en bruto (0,585 g, 1,20 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió HCl acuoso 2 M (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a pH 7 con NaOH 1 M. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado. Se sometieron a retroextracción las fases orgánicas combinadas con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (cloruro de metileno/MeOH, 15:1) dio 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,421 g; 76% a lo largo de dos etapas) como un sólido de color amarillo pálido. Patrón de EM ESI (+) *m/z* 462 (M+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,43 (t, 1H), 4,04 (s a, 2H), 3,85 (s a, 1H), 3,74 (s a, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). Patrón de EM ESI (+) *m/z* 462 (M+1) detectado.

Ejemplo de referencia 16APreparación de la forma 1,2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico: A una disolución con agitación de 2-fluoro-4-yodoanilina (182 g, 0,77 mol) en THF (5,25 l) a -45°C bajo nitrógeno se le añadió disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio en hexanos 1 M (1260 g), a lo largo de 28 minutos a de -43 a -41,6°C. Tras 1 hora, se añadió éster metílico del ácido 2-cloro-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (155 g, 0,72 mol) en THF (1,05 l) a lo largo de 43 minutos. Se mantuvo la mezcla durante 1 hora 55 minutos a -46°C, entonces se dejó que se calentara hasta -13°C y se extinguió con agua (186 ml, 10,3 mol) a lo largo de 5 minutos, manteniendo la temperatura a entre -13°C y -11°C. Entonces se dejó que la mezcla se calentara hasta 0°C a lo largo de 30 minutos. Se añadió entonces HCl 2 M a lo largo de 1 hora hasta que se alcanzó pH 7-8 (se añadieron 1855 ml). Tras dejar estar durante la noche se dejó que se calentara la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió disolución de cloruro de sodio (1 l, 15% p/v). Se descartó la fase inferior (acuosa) y se concentró la fase de THF mediante destilación hasta aprox. 1,4 l. Se añadió isohexano (4,65 l) a la mezcla a aproximadamente 52°C a lo largo de 1 hora 15 minutos y entonces se enfrió la mezcla hasta 20°C a lo largo de 3 horas. Tras 1 hora a 20°C se enfrió la mezcla hasta 0°C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche. Se filtró entonces la mezcla de reacción y se lavó el sólido con isohexano helado (5°C) (2 x 1,25 l). Se secó el sólido en un horno de vacío a 45°C proporcionando éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (248 g, 0,60 mol, rendimiento del 83%). ¹H-RMN (D₆-DMSO): δ 7,75 (d, 1H, J 1 Hz, ArH), 7,68 (dd, 1H, J 11, 2 Hz, ArH), 7,42 (d, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 6,62 (~t, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 3,22 (s, 3H, NCH₃), 2,03 (s, 3H, ArCH₃).

Etapa 2: Preparación de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (221 g, 0,53 mol) y O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina (63 g, 0,61 mol) en THF (2,85 l), bajo nitrógeno, se le añadió disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en hexanos (1431 g), a lo largo de 55 minutos, manteniendo la temperatura a entre -14,7 y -12,4°C. Tras 2 horas a -15°C, se añadió agua (165 ml, 9,2 mol) a la mezcla, seguido por disolución de HCl 2 M (1,98 l), que se añadió a lo largo de 20 minutos. Entonces se dejó que la mezcla se calentara hasta 22°C y se separó y se descartó la fase acuosa inferior (2,25 l). Se lavó la fase orgánica con disolución de cloruro de sodio (15% p/p, 1100 ml) y se redujo el volumen hasta aproximadamente 1,75 l mediante destilación de 2,25 l de disolvente a la presión ambiente. Se añadió isohexano (3,35 l) a la mezcla a lo largo de 2,5 horas manteniéndose la temperatura a aproximadamente 58°C. Tras 1 hora

adicional a esta temperatura, se enfrió la mezcla hasta 20°C, se mantuvo durante 1 hora y entonces se enfrió hasta 0°C y se mantuvo a esa temperatura durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de isohexano (500 ml) y se mantuvo la mezcla durante 1 hora, entonces se añadió más isohexano (500 ml). Tras 45 minutos a 0°C se filtró la suspensión espesa y se lavó el sólido con isohexano helado (1,1 l) entonces se secó en horno de vacío a 30°C proporcionando (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (190 g, 0,39 mol, rendimiento del 74%). ¹H-RMN (D₆-DMSO): δ 7,63 (dd, 1H, J 11, 2 Hz, ArH), 7,52 (s, 1H, ArH), 7,38 (d, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 6,55-6,46 (m, 2H, ArH/OCH=CH₂), 4,18 (dd, 1H, J 14, 2 Hz, OCH=CH₂), 3,99 (dd, 1H, J 7, 2 Hz, OCH=CH₂), 3,90-3,88 (m, 2H, OCH₂), 3,81-3,79 (m, 2H, OCH₂), 3,25 (s, 3H, NCH₃), 2,02 (s, 3H, ArCH₃).

10 Etapa 3: Preparación de la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución con agitación de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (170 g, 0,35 mol), bajo nitrógeno en THF (850 ml) se le añadió HCl 2 M (318 ml), a lo largo de 15 minutos a 17-22°C. Tras 1 hora se completó la reacción (tal como se indica mediante HPLC) y se añadió una disolución de hidróxido de sodio 2 M (318 ml) a lo largo de 10 minutos, manteniendo la temperatura a aproximadamente 22°C. El pH de la mezcla era aproximadamente 8. Se repartió entonces la mezcla con MIBK (1,02 l) y se separó y se descartó la fase acuosa inferior. El volumen de la disolución orgánica se redujo entonces mediante destilación a la presión ambiente y con una temperatura de camisa de 85-95°C. Tras la eliminación de 750 ml de disolvente, se redujo considerablemente la velocidad de destilación y se enfrió la mezcla hasta aproximadamente 22°C. Se añadió a la mezcla 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida cristalina, forma 2, (1 g, simiente, preparada tal como se describe en el ejemplo 16C) seguido por acetato de etilo (170 ml). Tras 5 minutos, la mezcla empezó a cristalizar y se añadió isohexano (1,7 l) a 23-25°C a lo largo de 50 minutos. Se mantuvo la suspensión espesa a 25°C durante 80 minutos y entonces se filtró. Se lavó el sólido con isohexano (680 ml) entonces se secó en horno de vacío a 30°C proporcionando el material del título (147 g, 0,31 mol, 89% rendimiento). ¹H-RMN (D₆-DMSO): δ 7,63 (dd, 1H, J 11, 2 Hz, ArH), 7,55 (s, 1H, ArH), 7,38 (d, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 6,52 (~t, 1H, J 8,5 Hz, ArH), 4,91-4,35 (s a, 1H, OH), 3,74 (~t, 2H, J 5 Hz, OCH₂), 3,51 (~t, 2H, J 5 Hz, OCH₂), 3,25 (s, 3H, NCH₃), 2,02 (s, 3H, ArCH₃). EM (ESI) (+) *m/z* 484 (27%, [M + Na]⁺), 462 (100%, [M + H]⁺), 385 (8%), 100 (26%).

20 Etapa 4: Preparación de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una suspensión espesa con agitación del producto de la etapa 3 (123 g) en acetato de etilo (2,0 l), a 50°C, se le añadió la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (4,9 g) (preparada tal como se describe en la etapa 5) y se lavó el material residual en el recipiente con acetato de etilo (0,45 l). Se mantuvo la mezcla a esta temperatura durante 64 horas. El análisis de una muestra indicó que el material era principalmente la forma 2. Tras una hora adicional, se aumentó la temperatura de la mezcla hasta 60°C y tras 6 horas a esta temperatura se añadieron 3,25 g adicionales de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (preparada tal como se describe en el ejemplo 16D) y se lavó con acetato de etilo (100 ml). Se continuó con la agitación a 60°C durante 16 horas adicionales, después de lo cual el análisis temporal indicó que quedaba algo de la forma 2. Se redujo entonces el volumen de la mezcla mediante destilación de disolvente (se eliminaron 780 ml), a 52°C de temperatura de lote y 400 mbar. Se continuó entonces con la agitación a 60°C durante la noche y se volvió a analizar la mezcla, pero el análisis indicó que todavía quedaba algo de la forma 2. Tras 7 horas adicionales se colocó en el reactor un deflector extra y se continuó con la agitación hasta el siguiente día. Se añadió entonces más acetato de etilo (0,5 l) para ayudar a la eficacia de agitación y se mantuvo la mezcla durante 2 horas adicionales a 60°C. Se encontró que una muestra tomada en este punto era de la forma 1. En total, el tiempo invertido para el cambio de la forma 2 a la forma 1 fue de 143 horas. Se mantuvo el material durante la noche a 50°C, entonces se enfrió hasta 12°C y se filtró. Se lavó la torta de filtro con acetato de etilo (400 ml) a 12°C, entonces se secó en horno de vacío a lo largo de un fin de semana (68 horas) a 35°C proporcionando la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (109 g).

Ejemplo de referencia 16B

50 Preparación de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla con agitación rápida de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (4,2 g, 8,52 mmol) (preparada según el ejemplo 16A, etapa 2) anterior en acetato de etilo (126,00 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (17,05 ml, 17,0493 g, 17,05 mmol). Tras 2 horas, quedaba menos del 1% del material de partida (mediante análisis de HPLC) y se dejaron reposar las fases. Se separó y se descartó la fase acuosa inferior y se lavó la fase orgánica con cloruro de sodio (42 ml, 15% p/v, luego 2 x 25 ml, 9% p/v). Se redujo entonces el volumen mediante destilación del disolvente (44 ml) a presión atmosférica (temperatura de cabeza de 65°C). Se enfrió entonces la disolución hasta 70°C y se añadió la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (40,3265 mg), obtenida según el ejemplo 16A, etapa 4. Se agitó la mezcla durante 20 horas a 70°C. Se redujo la temperatura hasta 24°C a lo largo de 4 horas 15 minutos, y entonces se bajó hasta 1°C durante 1 hora. Se filtró entonces la suspensión espesa, se lavó la torta con acetato de etilo frío (17 ml) y se secó el sólido en un horno de vacío a 45°C, proporcionando la

forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (3,15 g, 76%).

Ejemplo de referencia 16C

Preparación de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida, forma 2

Se agitó una mezcla de (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (500 mg, 915 μ mol) y cloruro de hidrógeno (1 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) durante la noche. Se añadió entonces hidróxido de sodio (1 M, 2,00 ml) y tras 10 minutos adicionales se añadieron metil isobutil cetona (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) a la mezcla. Se separaron las fases y se lavó la disolución orgánica con salmuera al 50% (4 ml), entonces se evaporó (se perdió aproximadamente la mitad del material por derrame). Se recogió el residuo en metil isobutil cetona (3 ml) y acetato de etilo (1 ml) y se calentó la mezcla a reflujo. Tras enfriar hasta 50°C, la mezcla se puso turbia y se añadió isohexano (5 ml). Esto provocó la cristalización del sólido y se enfrió la mezcla hasta 20°C, seguido una adición adicional de isohexano (5 ml). Se filtró entonces el sólido, se lavó con isohexano (1 ml) y se secó en un horno de vacío a 40°C, proporcionando compuesto del título, 140 mg.

Ejemplo de referencia 16D

Preparación de la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Se colocó el producto final del ejemplo 16 (25 mg) en un tubo de reacción Syn 10 (Radleys) junto con un agitador magnético, y se disolvió el material en metanol mediante la adición de una alícuota (1 ml) de metanol precalentado hasta 50°C con agitación. Se añadieron 5 mg adicionales de metanol al tubo de reacción para garantizar que se generaba una disolución sobresaturada con el enfriamiento. Cuando se disolvió la mayoría del sólido, se filtró la disolución resultante a través de un filtro Acrodisc CR13 de PTFE 0,45 μ m de Pall en un segundo tubo a 50°C en el tubo Syn 10. Se enfrió entonces el tubo hasta 0°C a una velocidad de 3°C/min. y se mantuvo a 0°C hasta que hubo cristalizado el material. Se separaron las muestras mediante filtración, luego se secaron mediante succión dejando estar en condiciones ambientales. Se eliminaron cuidadosamente los sólidos del papel de filtro y se examinaron mediante DRXP.

Ejemplo 16E

Difracción de rayos X de polvo (DRXP)

Se determinaron los patrones de difracción de rayos X de polvo de la forma 1 y la forma 2 de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida montando una muestra del material cristalino sobre una sola oblea de cristal de sílice (SSC) de Siemens y extendiendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se centrifugó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas del conteo) y se irradió con rayos X generados mediante un tubo de enfoque largo y fino de cobre que operaba a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1,5406 angstroms usando un difractor de rayos X de polvo Bruker D5000 (Bruker AXS, Banner Lano Coventry CV4 9GH). Se hizo pasar la fuente colimada de rayos X a través de una rendija de divergencia variable automática a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija de antidispersión de 2 mm y una rendija detectora de 0,2 mm. Se expuso la muestra durante 1 segundo por incrementos de 2-theta de 0,02 grados (modo de exploración continuo) a lo largo del intervalo de modo 2-theta en theta-theta de 2 grados a 40. El instrumento estaba equipado con un contador de centelleo como detector. El control y la captura de datos por medio de una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 que operaba con el software Diffract+. Se recogieron los datos a lo largo del intervalo de 2-theta 2 - 40°, con incrementos de 2-theta de 0,02° con 4s por incremento.

El experto es consciente de que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tales como el equipo, la preparación de la muestra o la máquina utilizada). En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y de la preparación de la muestra. Por ejemplo, el experto se dará cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede resultar afectada, por ejemplo, por granos superiores a 30 micrómetros de tamaño y razones de aspecto no unitarias, que pueden afectar el análisis de muestras. El experto también se dará cuenta de que la posición de las reflexiones puede resultar afectada por la altura precisa a la que la muestra se asienta en el difractor y por la calibración cero del difractor. La planaridad de superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Para más información, véase Jenkins, R & Snyder, R.L. "Introduction to X-Ray Powder Diffractometry" John Wiley & Sons, 1996. La forma cristalina de 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida pueden ser cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X de polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X de polvo mostrados en las figuras 10 a 13 y cualquier cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X de polvo sustancialmente iguales a los mostrados en las figuras 10 a 13. Un experto en la técnica de difracción de rayos X de polvo puede juzgar la identidad sustancial entre patrones de difracción de rayos X de polvo.

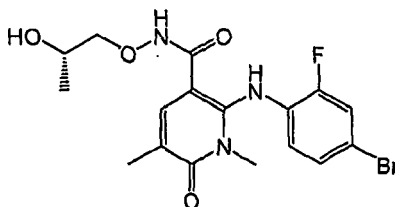
Ejemplo 16F

Calorimetría diferencial de barrido

Se realizó análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) en 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida, formas 1 y 2, usando un dispositivo Mettler DsC820e. Se calentaron muestras normalmente inferiores a 5 mg de material contenidas una cuba de 40 μ l de aluminio dotada de tapa perforada, a lo largo del intervalo de temperatura de 25°C a 325°C con una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se usó un gas de purga usando nitrógeno a una velocidad de flujo de 100 ml por minuto.

Los resultados indican que la forma 1, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida muestra una endoterma grande, puntiaguda, con una temperatura de inicio de 169,7°C debido a la fusión (figura 15), mientras que la forma 2, 2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida tiene una endoterma grande, puntiaguda, con una temperatura de inicio de 154,3°C debido a la fusión (figura 14). Tras fusión, se observa un gran evento exotérmico debido a la degradación. Se entenderá que el inicio y/o los valores de temperatura pico del DSC pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de un método a otro o de una muestra a otra y, por tanto, los valores citados no deben considerarse de manera absoluta.

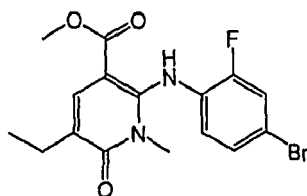
Ejemplo de referencia 17

(S)-2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Etapa A: Se convirtió 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida siguiendo el procedimiento descrito en la etapa A del ejemplo 14.

Etapa B: A una disolución de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,037 g, 0,0682 mmol) en THF (1,00 ml) se le añadió HCl 1 M (0,682 ml, 0,682 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x), NaCl saturado (1x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol, 30:1) dio 0,020 (69%) del producto deseado puro como un sólido de color amarillo. EM ESI (+) *m/z* 428, 430 (M⁺, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,10 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 18

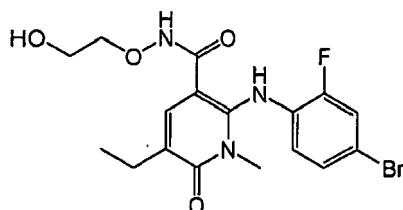
2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

Etapa A. Preparación de 2-cloro-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: Se convirtió 5-bromo-2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en 2-cloro-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo tal como se describe en la etapa D del ejemplo 13 usando dietil-zinc (1 M en hexanos) produciendo el producto deseado como un sólido cristalino de color amarillo.

Etapa B. 2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: Se convirtió 2-cloro-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo tal como se describe en la etapa E del ejemplo 13. EM ESI (+) *m/z* 383, 385 (M⁺, patrón de Br) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,59 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (d, 1H),

6,59 (t, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 19

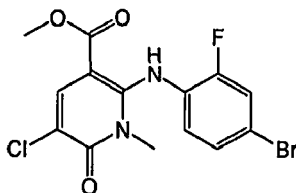


2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Se acopló y desprotegió 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-etil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo tal como se describe en el ejemplo 14 produciendo el producto deseado como un sólido de color amarillo. EM APCI (+) m/z 428, 430 (M^+ , patrón de Br) detectado; 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,51 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,43 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

10

Ejemplo de referencia 20



2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

15

A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo en DMF se le añadió N-clorosuccinimida. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 25 minutos y entonces se extinguió con bisulfito de sodio saturado. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O y se repartió entre EtOAc/dietil éter y NaCl saturado. Se separaron las fases y se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio el producto deseado como un sólido de color blanco. EM ESI (+) m/z 389, 391, 393 (M^+ , Cl, patrón de Br) detectado. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

20

Ejemplo de referencia 21

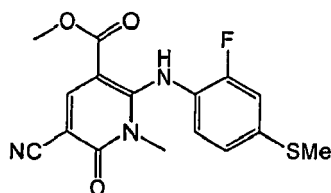


2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

25

Se acopló y desprotegió 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo tal como se describió en el ejemplo 14 produciendo el producto deseado como un sólido de color amarillo pálido. EM APCI (+) m/z 434, 436, 438 (M^+ , patrón de Cl, Br,) detectado; 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,56 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,28 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 22

5-Ciano-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

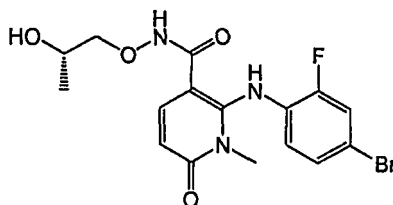
5 Etapa A: Preparación de 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de preparada a partir de 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo y 2-fluoro-4-(metiltio)bencenammina en THF (5 ml) a -78°C bajo N_2 se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C . Se añadió entonces gota a gota 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo como una disolución en THF y se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C . Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de H_2O y se ajustó el pH a pH 7 con NH_4Cl saturado y entonces se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio el producto deseado.

15 Etapa B: Preparación de 5-bromo-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo se le añadió N-bromosuccinimida. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 25 minutos y entonces se extinguió con bisulfito de sodio saturado. Se diluyó la mezcla de reacción con H_2O y se repartió entre EtOAc/dietil éter y NaCl saturado. Se separaron las fases y se reextrajo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron (Na_2SO_4) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio 5-bromo-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo.

25 Etapa C: 5-Ciano-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: Se calentó una mezcla de 5-bromo-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,020 g, 0,050 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,046 g, 0,050 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno (0,055 g, 0,100 mmol) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,006 g, 0,055 mmol) a 120°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y H_2O y se separaron las fases. Se lavó la fase de EtOAc con NH_4Cl saturado y NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida hasta dar una goma de color amarillo oscuro. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 10:1) dio 0,005 g (29%) del producto deseado puro como un sólido de color amarillo. EM APCI (-) m/z 346 (M-1) detectado; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,84 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,95-7,06 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

30 Se prepararon los siguientes compuestos mediante los procedimientos descritos anteriormente en los ejemplos anteriores a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo de referencia 23-A

(S)-2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxioproxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

35 Etapa A: Preparación de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: Se preparó ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico a partir de ácido dicloronicotínico (3,00 g, 15,6 mmol, Aldrich) según el procedimiento descrito en la patente estadounidense n.º 3.682.932 (1972) produciendo 1,31 g (48%) del producto deseado.

40 Etapa B: Preparación de 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de ácido 2-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0,644 g, 3,71 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro de litio (95%, 0,078 g, 9,28 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos bajo N_2 . Se añadió entonces yoduro de metilo (0,508 ml, 1,16 g, 8,16 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 2 M hasta que el pH era de 6-7. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y NaCl saturado y se separaron las fases. Se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron

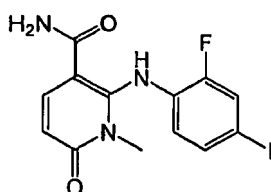
(Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido en bruto de color amarillo. El análisis de HPLC mostró dos productos en una razón 4:1 que se separaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, de 15:1 a 10:1) dando 0,466 g (62%) del producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanco. También se aisló el producto minoritario como un sólido cristalino de color amarillo pálido y se identificó como el regioisómero 2-cloro-6-metoxinicotinato de metilo.

Etapa C: Preparación de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 4-bromo-2-fluoroanilina (0,192 g, 1,01 mmol) en THF (5 ml) a -78°C bajo N₂ se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,50 ml, 1,50 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C. Se añadió entonces gota a gota 2-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,202 g, 1,00 mmol) como una disolución en THF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C. Se extinguió la mezcla de reacción mediante la adición de H₂O y se ajustó el pH a pH 7 con NH₄Cl saturado y entonces se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio 0,232 g (65%) del producto deseado puro como un sólido cristalino de color blanco.

Etapa D: Preparación de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,050 g, 0,14 mmol) y (S)-O-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propil)hidroxilamina (0,072 g, 0,35 mmol) en THF (1,50 ml) a 0°C se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (0,70 ml, 0,70 mmol). Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se extinguió con NaHCO₃ saturado. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y NaCl sat. Se separaron las fases y se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido en bruto de color marrón que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa E: Preparación de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxipropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,074 g, 0,14 mmol) en THF (1,50 ml) se le añadió HCl acuoso 1 M (1,4 ml, 1,4 mmol). Se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3x) y NaCl acuoso saturado. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida produciendo un sólido en bruto de color blanco. La purificación del producto en bruto mediante trituración con Et₂O y aislamiento del sólido resultante proporcionó (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxipropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,030 g; 52% a lo largo de dos etapas) como un sólido de color blanco. EM ESI (+) *m/z* 414, 416 (M+) patrón de Br detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,11 (d, 3H).

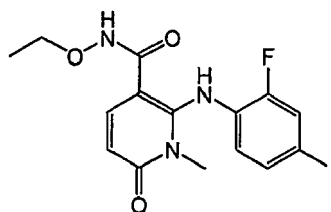
Ejemplo de referencia 23-B



2-(2-Fluoro-4-iodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) *m/z* 388 (M+1), patrón detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,8 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,59 (s a, 2H), 3,24 (s, 3H).

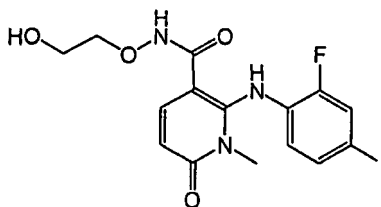
Ejemplo de referencia 23-C



N-Etoxi-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 432 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,4 (s a, 1H), 9,83 (s a, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,70 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 23-D

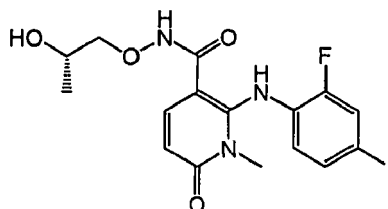


5

2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 448 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,36 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 23-E

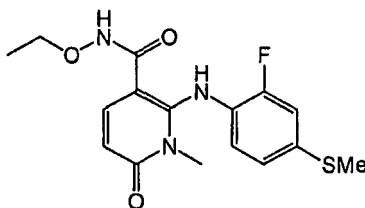


10

(S)-2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 462 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,11 (d, 3H).

Ejemplo 23-F

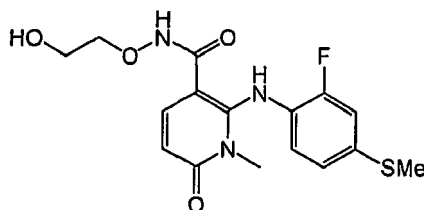


15

N-Etoxi-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.

EM APCI (+) m/z 352 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,85 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 23-G



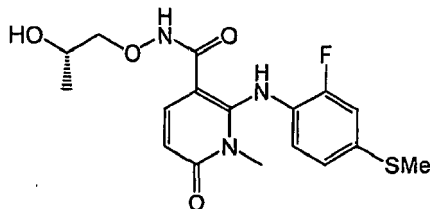
20

2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 368 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,48 (s,

3H).

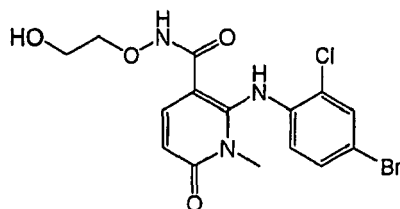
Ejemplo de referencia 23-H



(S)-2-(2-Fluoro-4-(metil)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

5 EM ESI (+) m/z 382 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, 1H), 7,12 (d 1H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,10 (d, 3H).

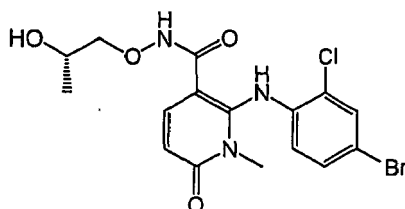
Ejemplo de referencia 23-H1



10

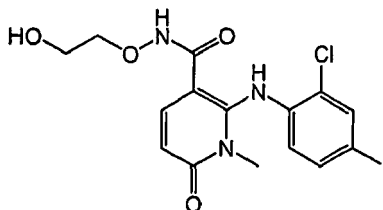
2-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo de referencia 23-H2



(S)-2-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo de referencia 23-K



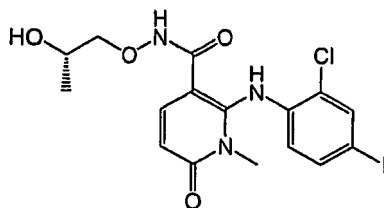
15

2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 464, 466 (M+, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s a, 1H), 10,06 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,67 (t, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,13 (s, 3H).

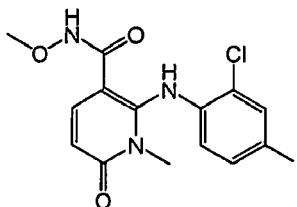
20

Ejemplo de referencia 23-L

(S)-2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

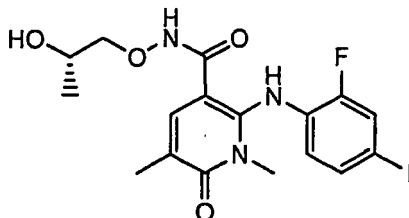
5 EM APCI (+) m/z 478, 480 (M^+ , patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,02 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 23-M

2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

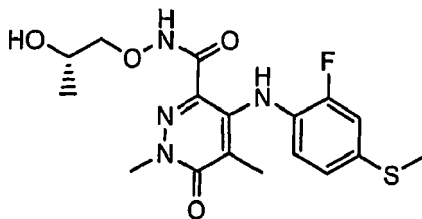
10

Ejemplo de referencia 23-N

(S)-2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

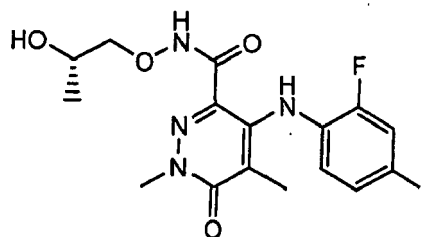
15 EM ESI (+) m/z 476 ($M+1$), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,44 (t, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,14 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 23-O

(S)-4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

20 EM APCI (-) m/z 395 ($M-1$) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

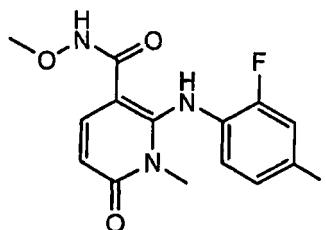
Ejemplo de referencia 23-P



(S)-4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

5 EM APCI (-) m/z 475 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

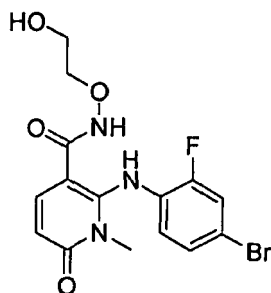
Ejemplo de referencia 23-Q



2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

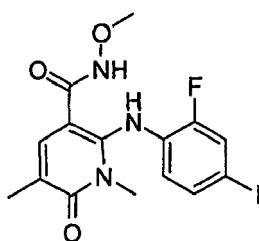
10 Se prepararon los siguientes compuestos mediante los procedimientos descritos anteriormente en los ejemplos anteriores.

Ejemplo de referencia 24-A



2-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

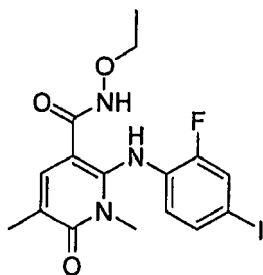
Ejemplo de referencia 24-B



15

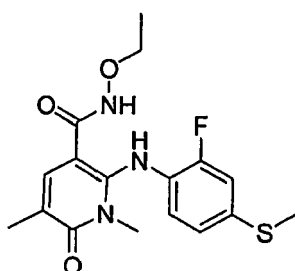
2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo de referencia 24-C



N-Etoxi-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo 24-D

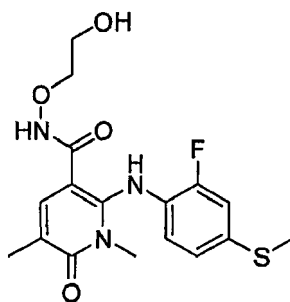


5

N-Etoxi-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 366 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 3,76 (q, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 24-E



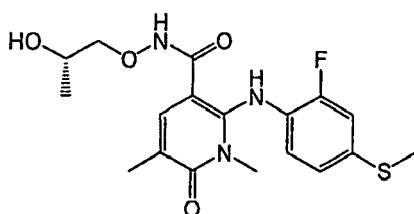
10

2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 382 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

15

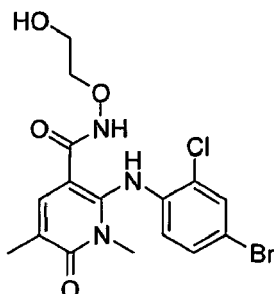
Ejemplo 24-F



(S)-2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 396 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,48 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,73 (t, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,56 (d, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,02 (d, 3H).

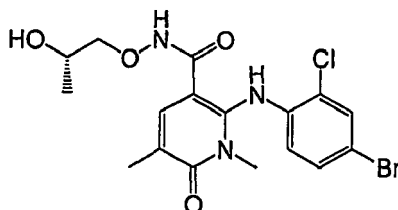
Ejemplo de referencia 24-G



5

2-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

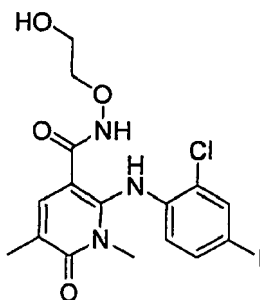
Ejemplo de referencia 24-H



(S)-2-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

10

Ejemplo de referencia 24-I

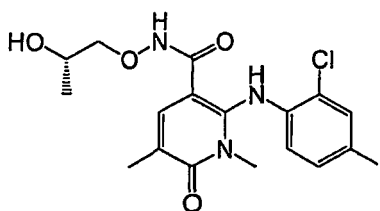


2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 478, 480 (M+, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

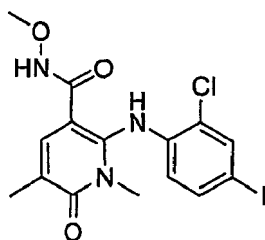
15

Ejemplo de referencia 24-J



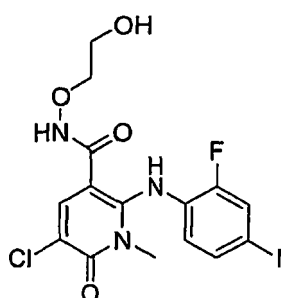
(S)-2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo 24-K



2-(2-Chloro-4-yodofenilamino)-N-metoxi-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

Ejemplo de referencia 24-L

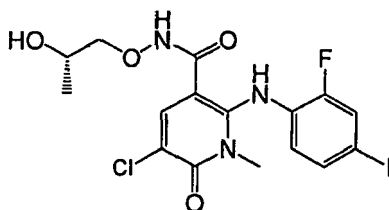


5

5-Chloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 482, 484 (M+, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,72 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,28 (s, 3H).

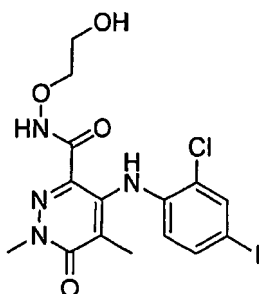
Ejemplo de referencia 24-M



10

(S)-5-Chloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxipropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

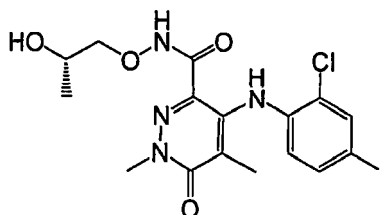
Ejemplo de referencia 24-N



4-(2-Chloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 EM APCI (-) m/z 477, 479 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,77 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 1,74 (s, 3H).

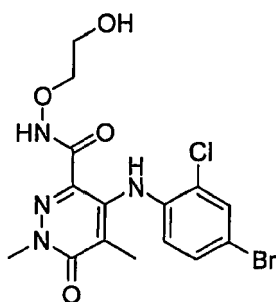
Ejemplo de referencia 24-O



(S)-4-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

5 EM APCI (-) m/z 491, 493 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

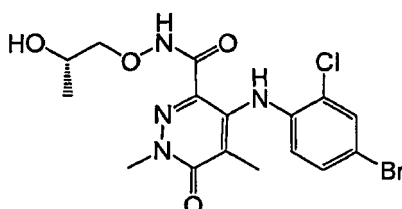
Ejemplo de referencia 24-P



4-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

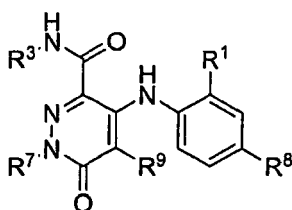
10 EM APCI (-) m/z 429, 431, 433 (M-1, patrón de Br, Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 1,73 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 24-Q



(S)-4-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 Los compuestos adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmulas generales Ia, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf y IVg tal como se muestra en las siguientes tablas 1-8




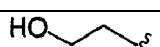
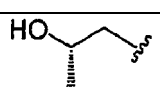
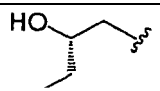
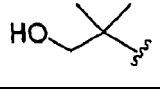
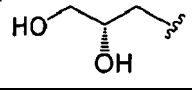
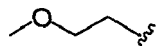
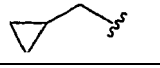


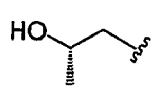
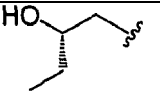
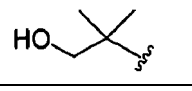
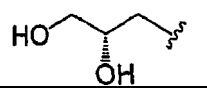
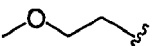
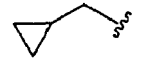


Ia

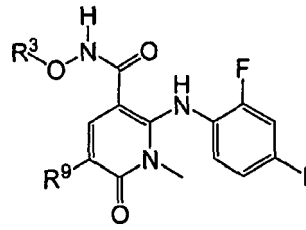
Tabla 1

R ⁷	R ⁹	R ¹	R ⁸	R ³
Me	Me	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	F	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	Cl	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	Cl	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Me	Cl	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O

Me	F	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	F	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	F	Cl	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	F	SMe	H OH

				OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
Me	Cl	Cl	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	Br	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	I	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	Me	F	SMe	H OH OMe OEt HOCH ₂ CH ₂ O HOCH ₂ C(Me) ₂ O (S)-MeCH(OH)CH ₂ O (R)-HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O c-PrCH ₂ O
c-PrCH ₂	F	F	Br	H OH OMe OEt

	
Et	
	
	
	
	
	
	
	
	
	Cl
	
	
	
	
	
	
	
	

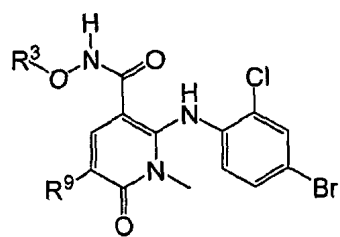


IVb

Tabla 3

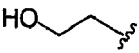
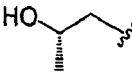
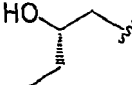

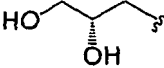
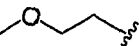
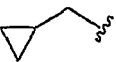


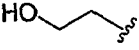
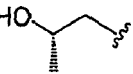
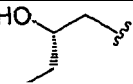
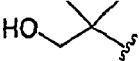
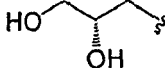

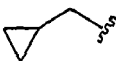
R ⁹	R ³
Me	H
	Et



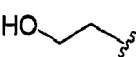
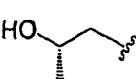
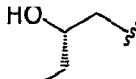
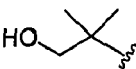
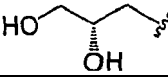
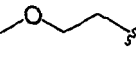
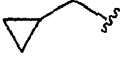


Cl	H

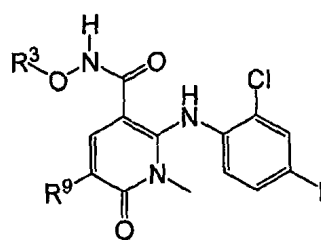


IVc

Tabla 4

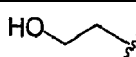
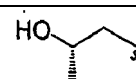
R^9	R^3
Me	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	Et
	
	
	
	
	
	
	

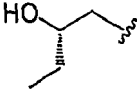

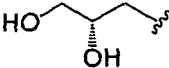
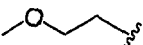
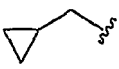


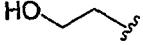
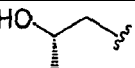
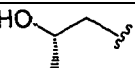
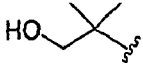
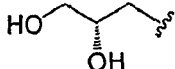
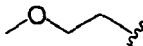
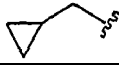




Cl	
	
	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	

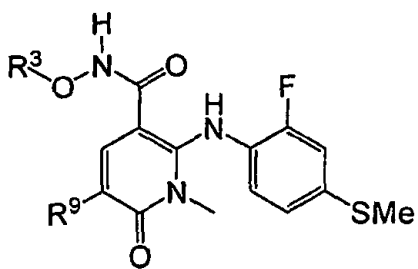


IVd

Tabla 5

R ⁹	R ³
Me	H
	
	

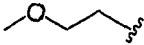
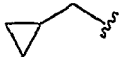



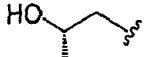
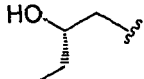
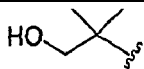
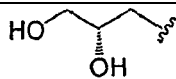
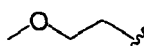



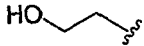
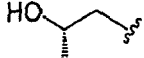
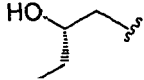
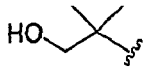
	
	
	
	
	
	
	
	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
Et	H
	
Cl	H
	

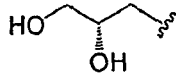
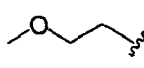
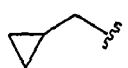


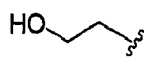
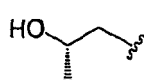
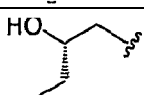
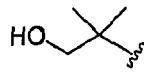
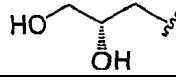
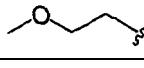
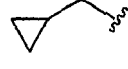




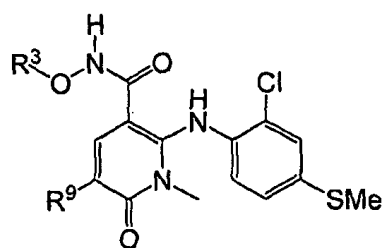
IVe

Tabla 6

R ⁹	R ³
Me	H

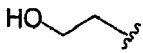
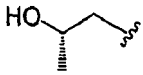
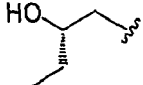
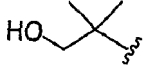
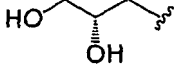
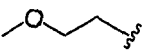
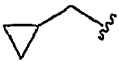


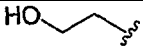
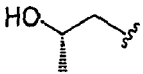
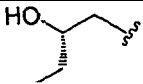
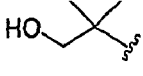
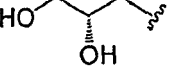

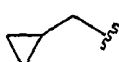
	
	
	
	
<p style="text-align: center;">Et</p>	<p style="text-align: center;">H</p>
	
	
	
	
	
	
	
	
	
<p style="text-align: center;">CN</p>	<p style="text-align: center;">H</p>
	
	
	
	




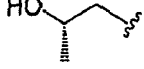
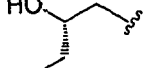
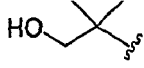
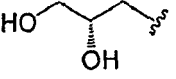
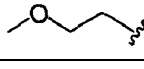
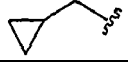



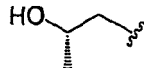
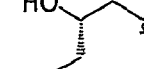
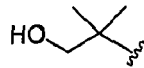
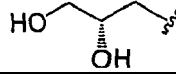
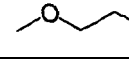
	
	
	
	
	
Cl	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	

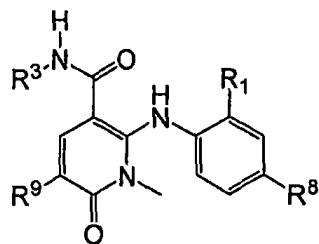
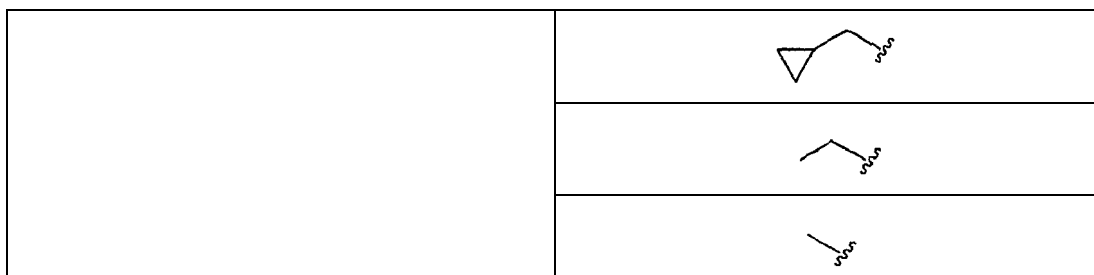


IVf

Tabla 7

R^9	R^3
Me	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	Et
	
	
	
	
	
	
	

	
	
CN	H
	
	
	
	
	
	
	
	
	
Cl	
	
	
	
	
	



IVg

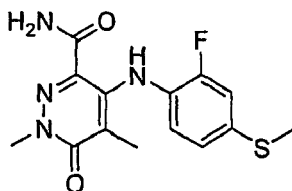
Tabla 8

R ⁹	R ⁸	R ¹	R ³
Me	I	F	H
		Cl	Me
	Br	F	H
		Cl	Me
	SMe	F	H
		Cl	Me
Et	I	F	H
		Cl	Me
	Br	F	H
		Cl	Me
	SMe	F	H
		Cl	Me
CN	SMe	F	H
		Cl	Me
Cl	I	F	H
		Cl	Me
	Br	F	H
		Cl	Me
	SMe	F	H
			H

			Me
		Cl	H
			Me

Los ejemplos adicionales de la invención incluyen los siguientes, que pueden prepararse mediante los métodos descritos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

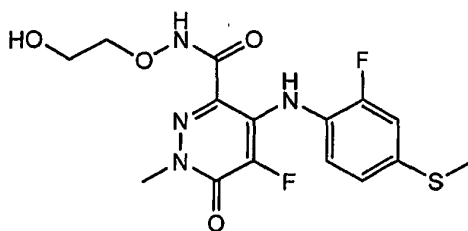
Ejemplo de referencia 25-A



5 4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 321 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).

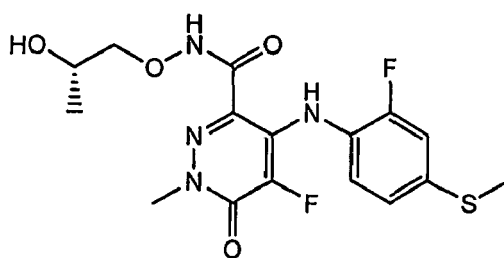
Ejemplo de referencia 25-B



10 5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 385 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14 (td, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).

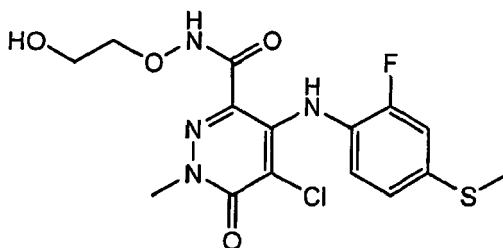
Ejemplo de referencia 25-C



15 (S)-5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxi-propoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

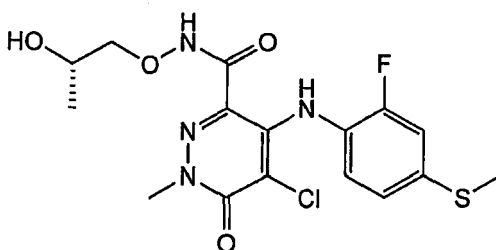
EM APCI (-) m/z 399 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14 (td, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 25-D

5-Cloro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

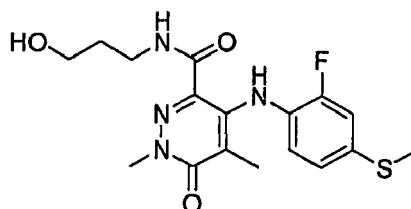
5 EM APCI (-) m/z 401, 403 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,06 (m, 3H), 3,94 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-E

(S)-5-Cloro-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxipropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

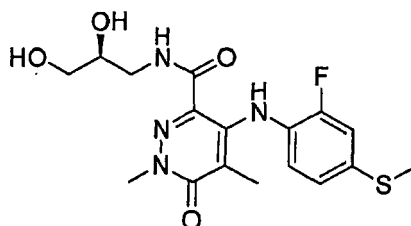
10 EM APCI (-) m/z 415, 417 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,06 (m, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (dd, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 25-F

4-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(3-hidroxipropil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

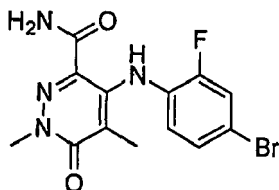
15 EM APCI (-) m/z 379 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,71 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-G

(S)-N-(2,3-Dihidroxipropil)-4-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

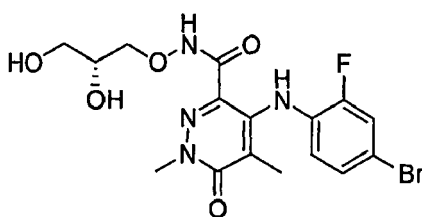
20 EM APCI (-) m/z 395 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,51 (m, 3H), 3,37 (dd, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,71 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-H

4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

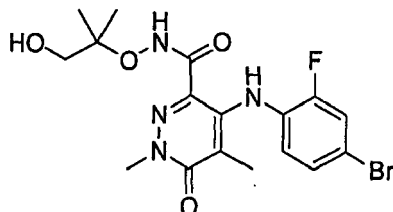
5 EM APCI (-) m/z 353, 355 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-I

(R)-4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

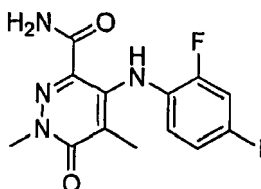
10 EM APCI (-) m/z 443, 445 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (dd, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,79 (t, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-J

4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-iloxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

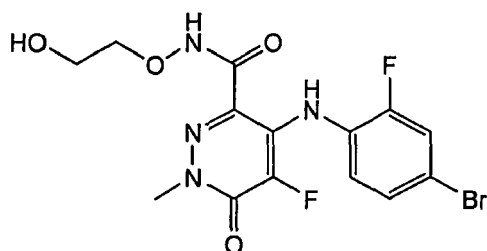
15 EM APCI (-) m/z 441, 443 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 25-K

4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

20 EM APCI (-) m/z 401 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

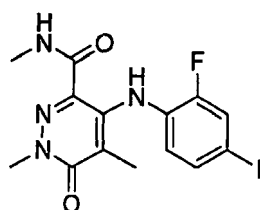
Ejemplo de referencia 25-L



4-(4-Bromo-2-fluorofenilamino)-5-fluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

5 EM APCI (-) m/z 417, 419 (M-1, patrón de Br) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,66 (s. a., 1H), 9,30 (s. a., 1H), 7,28 (m, 2H), 6,97 (td, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (t, 1H).

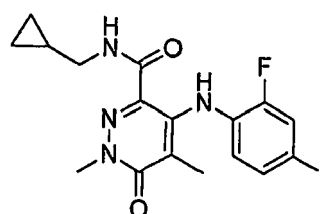
Ejemplo de referencia 25-M



4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N,1,5-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

10 EM APCI (-) m/z 415 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,61 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

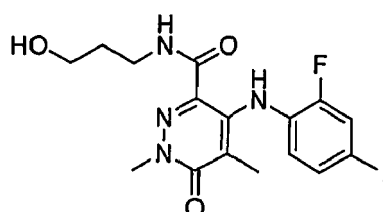
Ejemplo de referencia 25-N



N-(Ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 EM APCI (-) m/z 455 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 6,62 (t, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (d, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,51 (dd, 2H), 0,27 (dd, 2H).

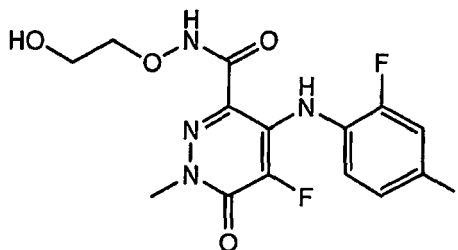
Ejemplo de referencia 25-O



4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxi-propil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

20 EM APCI (-) m/z 459 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,74 (s, 3H).

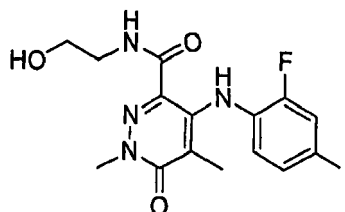
Ejemplo de referencia 25-P



5-Fluoro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

5 EM APCI (-) m/z 465 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,95 (td, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (t, 2H).

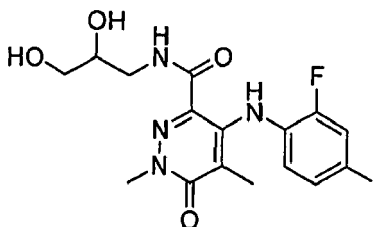
Ejemplo de referencia 25-Q



4-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

10 EM APCI (-) m/z 445 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 1,74 (s, 3H).

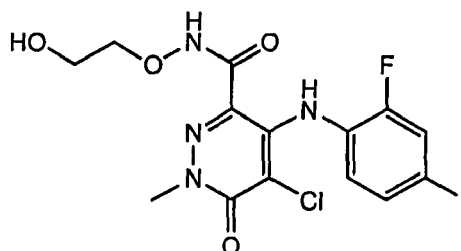
Ejemplo de referencia 25-R



N-(2,3-Dihidroxi-propil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 EM APCI (-) m/z 475 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,36 (dd, 1H), 1,74 (s, 3H).

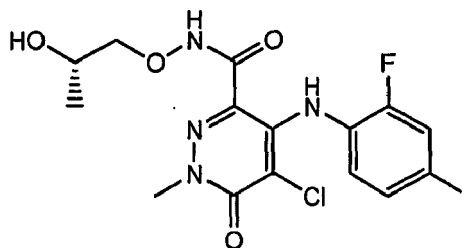
Ejemplo de referencia 25-S



5-Cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxi-etoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

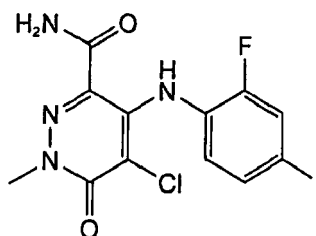
20 EM APCI (-) m/z 481, 483 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (t, 2H).

Ejemplo de referencia 25-T

(S)-5-Cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

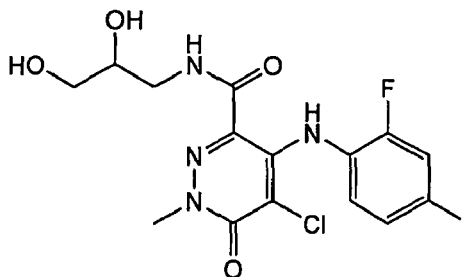
5 EM APCI (-) m/z 495, 496 (M-1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (dd, 1H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 25-U

5-Cloro-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

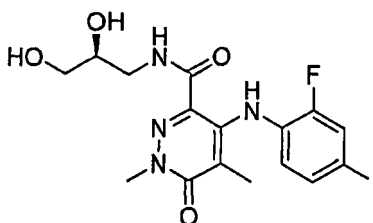
10 EM APCI (-) m/z 421, 423 (M-1, patrón Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 7,56 (td, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-V

5-Cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

15 EM APCI (+) m/z 497, 499 (M+1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H).

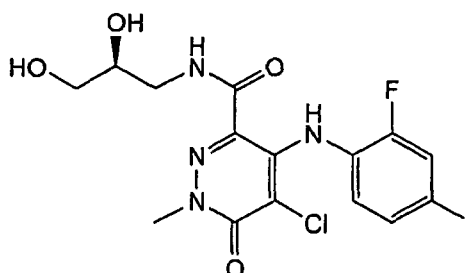
Ejemplo de referencia 25-W

(S)-N-(2,3-Dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

EM APCI (-) m/z 475 (M-1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 3,82 (s,

3H), 3,80 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,36 (dd, 1H), 1,74 (s, 3H).

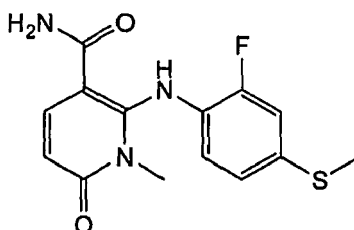
Ejemplo de referencia 25-X



(S)-5-Cloro-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxamida

- 5 EM APCI (+) m/z 497, 499 (M+1, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,37 (dd, 1H).

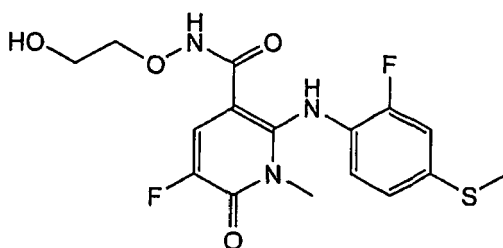
Ejemplo de referencia 25-Y



2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

- 10 EM APCI (+) m/z 308 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,38 (s, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,45 (s a, 1 H), 7,25 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 25-Z



5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

- 15 Etapa A: Preparación de ácido 2-cloro-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: Se agitó una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (15,00 g, 71,43 mmol, síntesis de Lancaster) y NaOH 2 N (178,6 ml, 357,2 mmol) a reflujo durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se acidificó con HCl 12 N (32,74 ml, 392,9 mmol). Se enfrió la mezcla durante 30 minutos en un baño de hielo, se filtró el sólido y se lavó con H_2O . Se suspendió el sólido aislado en EtOH caliente, se filtró y entonces se lavó con EtOH caliente. Se recogieron los sólidos y se secaron a vacío durante la noche produciendo el producto deseado (6,4 g, 47%) como un sólido de color beis.
- 20

- Etapa B: Preparación de 2-cloro-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de ácido 2-cloro-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (6,37 g, 33,26 mmol) en DMF (250 ml) a 0°C se le añadió LiH (95%, 0,661 g, 83,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos y entonces se añadió yodometano (4,56 ml, 73,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se extinguió con HCl 2 M hasta que el pH de la mezcla de reacción era de 6-7. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y NaCl saturado y se separaron las fases. Se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida produciendo un aceite en bruto de color amarillo. El análisis de HPLC mostró dos productos en una razón 5:1 que se separaron
- 25

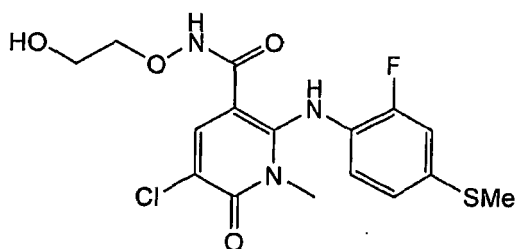
mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dando el producto deseado (5,40 g, 74%) como un sólido de color amarillo pálido. También se aisló el producto minoritario como un sólido cristalino de color amarillo pálido y se identificó como el regioisómero 2-cloro-5-fluoro-6-metoxinicotinato de metilo.

5 Etapa C: Preparación de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo: A una disolución de 2-fluoro-4-(metiltio)anilina (0,236 g, 1,50 mmol) en THF (10 ml) a -78°C bajo N_2 se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (3,42 ml, 3,42 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante una hora a -78°C tras completar la adición. Se añadió entonces gota a gota 2-cloro-5-fluoro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,300 g, 1,37 mmol) como una disolución en THF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78°C . Se extinguió la reacción mediante la adición de HCl 1 M hasta que el pH de la mezcla de reacción era de 5, y entonces se diluyó con EtOAc y NaCl saturado. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/EtOAc, 15:1) dio del producto deseado puro (0,359 g, 75%) como un sólido de color blanco.

15 Etapa D: Preparación de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una mezcla de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,294 mmol) y O-(2-(viniloxi)etil)hidroxilamina (0,045 ml, 0,441 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,18 ml, 1,18 mmol, disolución 1 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos, se extinguió con HCl 1 M y entonces se repartió entre EtOAc y NaCl sat. Se separaron las fases y se sometió a retroextracción la fase acuosa con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido en bruto de color amarillo que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

25 Etapa E: Preparación de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida: A una disolución de 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-1-metil-6-oxo-N-(2-(viniloxi)etoxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,121 g, 0,294 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió HCl 2 M (0,75 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a pH 7 con NaOH 1 M. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y H_2O . Se separó la fase orgánica y se lavó con NaCl saturado. Se sometieron a retroextracción las fases orgánicas combinadas con EtOAc (1x). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (cloruro de metileno/MeOH, 15:1) dio 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,079 g; 70% a lo largo de dos etapas) como un sólido de color blanco. EM ESI (+) m/z 386 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,54 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,67 (t, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,51 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 25-AA



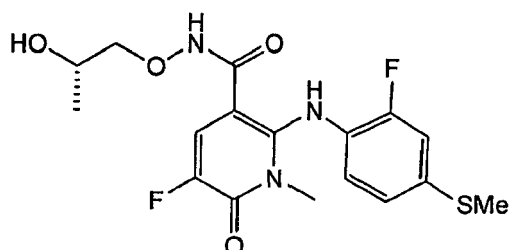
35

5-Cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 402, 404 (M+, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,93 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

40

Ejemplo 25-BB

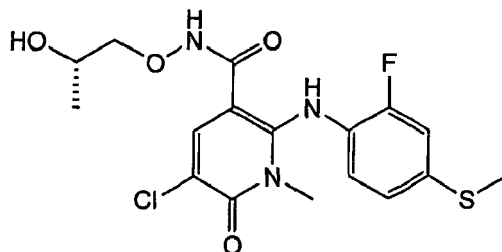


(S)-5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 400 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,54 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,01 (d, 3H).

5

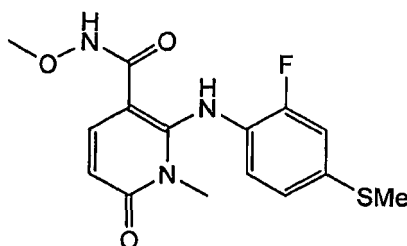
Ejemplo 25-CC

(S)-5-Cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM APCI (+) m/z 416, 418 (M+, patrón de Cl) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,54 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,02 (d, 3H).

10

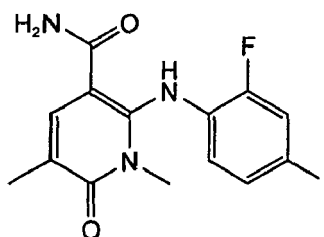
Ejemplo 25-DD

2-(2-Fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 338 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

15

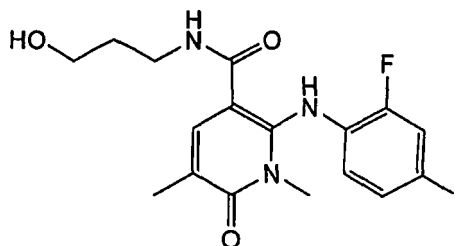
Ejemplo de referencia 25-FF

2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 402 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,54 (t, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

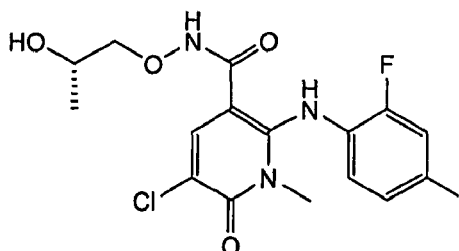
20

Ejemplo de referencia 25-HH

2-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-N-(3-hidroxiopropil)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

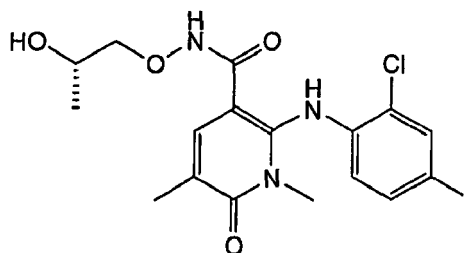
5 EM ESI (+) m/z 460 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,50 (t, 1H), 4,41 (t, 1H), 3,17 (s, 5H), 2,01 (s, 3H), 1,55 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 25-JJ

(S)-5-Cloro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

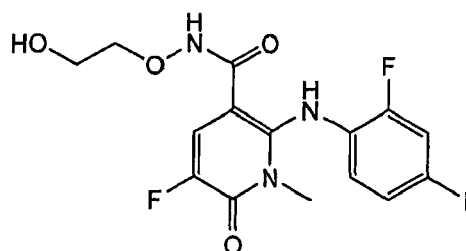
10 EM APCI (+) m/z 460 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,54 (s a, 1 H), 9,62 (s a, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,38 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 0,99 (d, 3H).

Ejemplo de referencia 25-KK

(S)-2-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

15 EM APCI (+) m/z 492 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,79 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,10 (d, 3H).

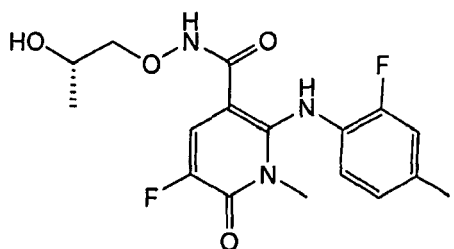
Ejemplo de referencia 25-LL

5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

EM ESI (+) m/z 466 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,53 (s a, 1H), 9,37 (s a, 1H), 7,64

(dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 4,68 (t, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 3,30 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 25-MM



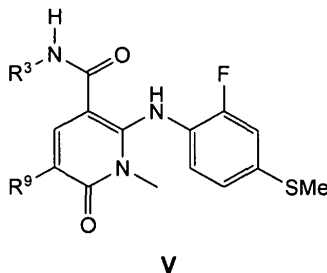
(S)-5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

5 EM APCI (+) m/z 480 (M+1), patrón detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,49 (s a, 1 H), 9,48 (s a, 1 H), 7,61 (m, 2H), 7,36 (m, 1 H), 6,59 (t, 1 H), 4,77 (s a, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,29 (s, 3H), 0,99 (d, 3H).

10 Las palabras “comprenden”, “comprendiendo”, “incluyen”, “incluyendo” e “incluye” cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas establecidos, pero no excluyen la presencia o adición de una o más otras características, números enteros, componentes, etapas o agrupaciones de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R^3 es $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ o $(S)\text{-MeCH(OH)CH}_2\text{O}$; y
 R^9 es H, CH_3 , F o Cl,
 siempre que cuando R^9 es Cl, entonces R^3 no puede ser $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
 en combinación con un agente antitumoral o un inhibidor de la transducción de señales.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula V se selecciona de:
- 10 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 (S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 (S)-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 (S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida; y
 (S)-5-cloro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.
3. Combinación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula V es (S)-5-fluoro-2-(2-fluoro-4-(metiltio)fenilamino)-N-(2-hidroxiopropoxi)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida.
- 20 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
5. Compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que dicho trastorno hiperproliferativo es cáncer o un trastorno no canceroso.
6. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que dicho cáncer es cáncer de cerebro, de pulmón,
 25 de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides.
7. Compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que dicho trastorno no canceroso es hiperplasia benigna de la piel, reestenosis o de próstata (por ejemplo, hipertrofia benigna de próstata).
8. Composición farmacéutica o compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, siendo el agente antitumoral un agente quimioterápico.
- 30 9. Composición farmacéutica o compuesto para su uso según la reivindicación 8, seleccionándose el agente quimioterápico de fármacos antiproliferativos, fármacos antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes antiinvasivos, inhibidores de la función de factores de crecimiento, agentes antiangiogénicos, agentes de daño vascular, terapias antisentido, terapias génicas, interferón e inmunoterapia.

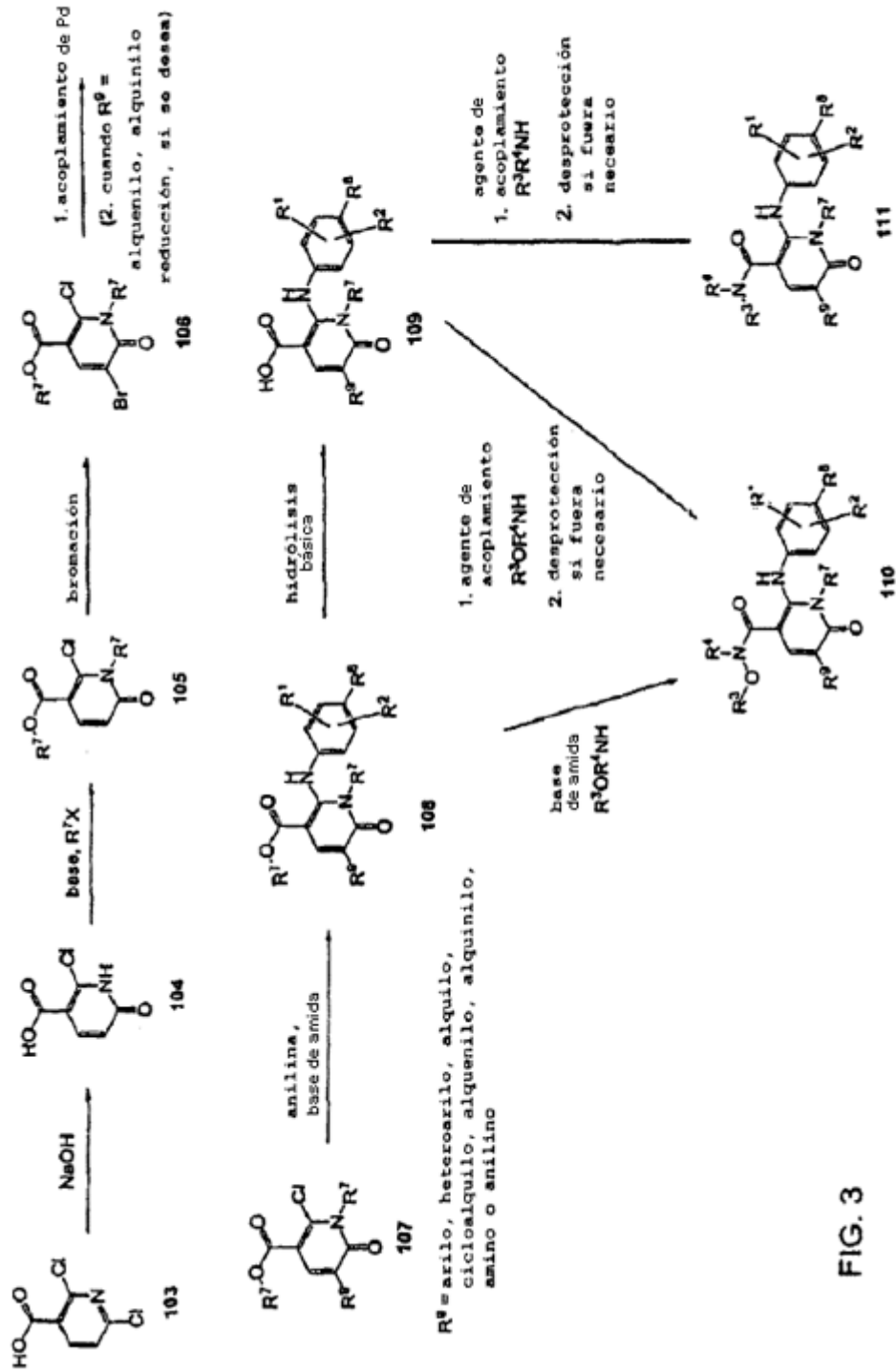


FIG. 3

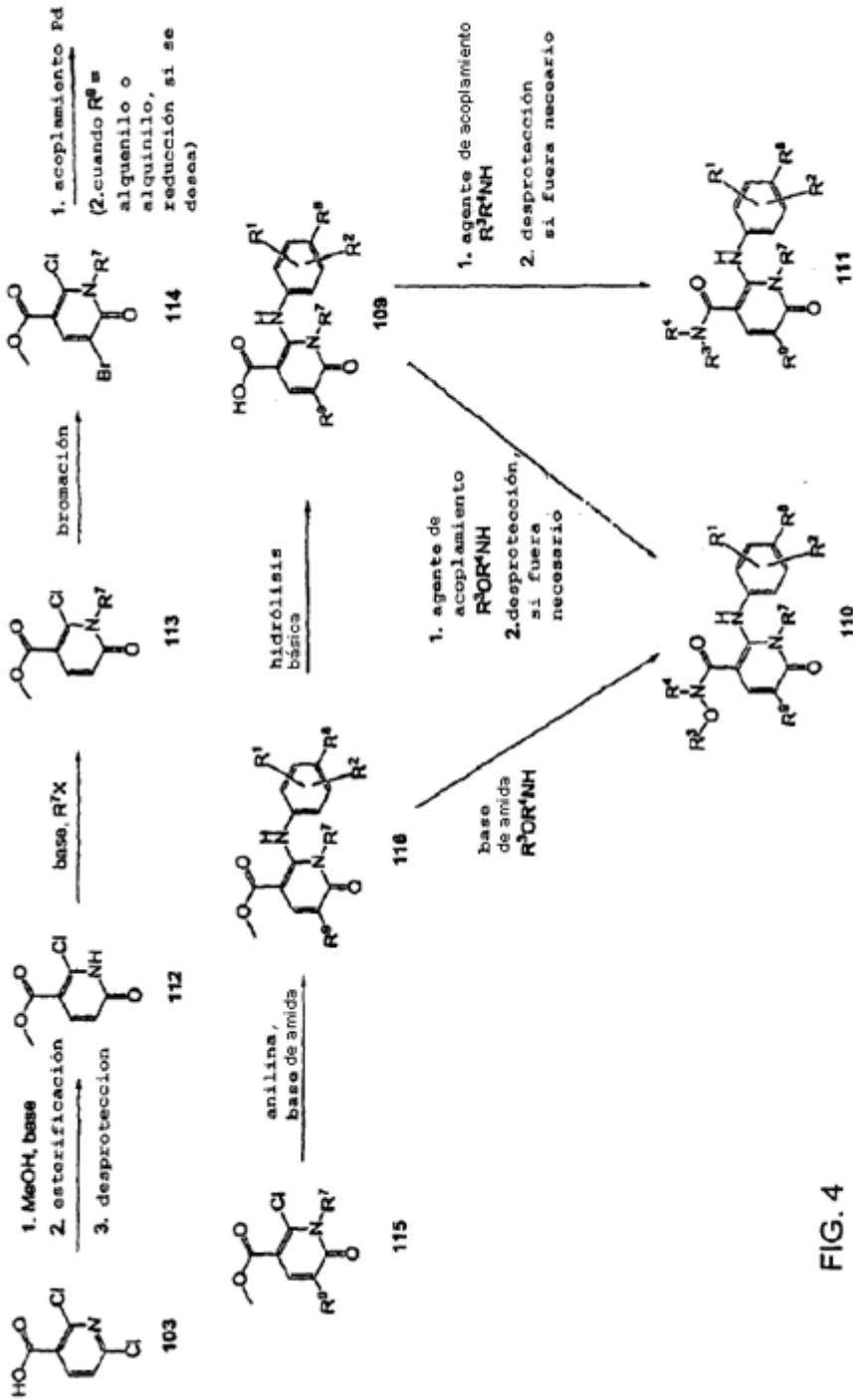


FIG. 4

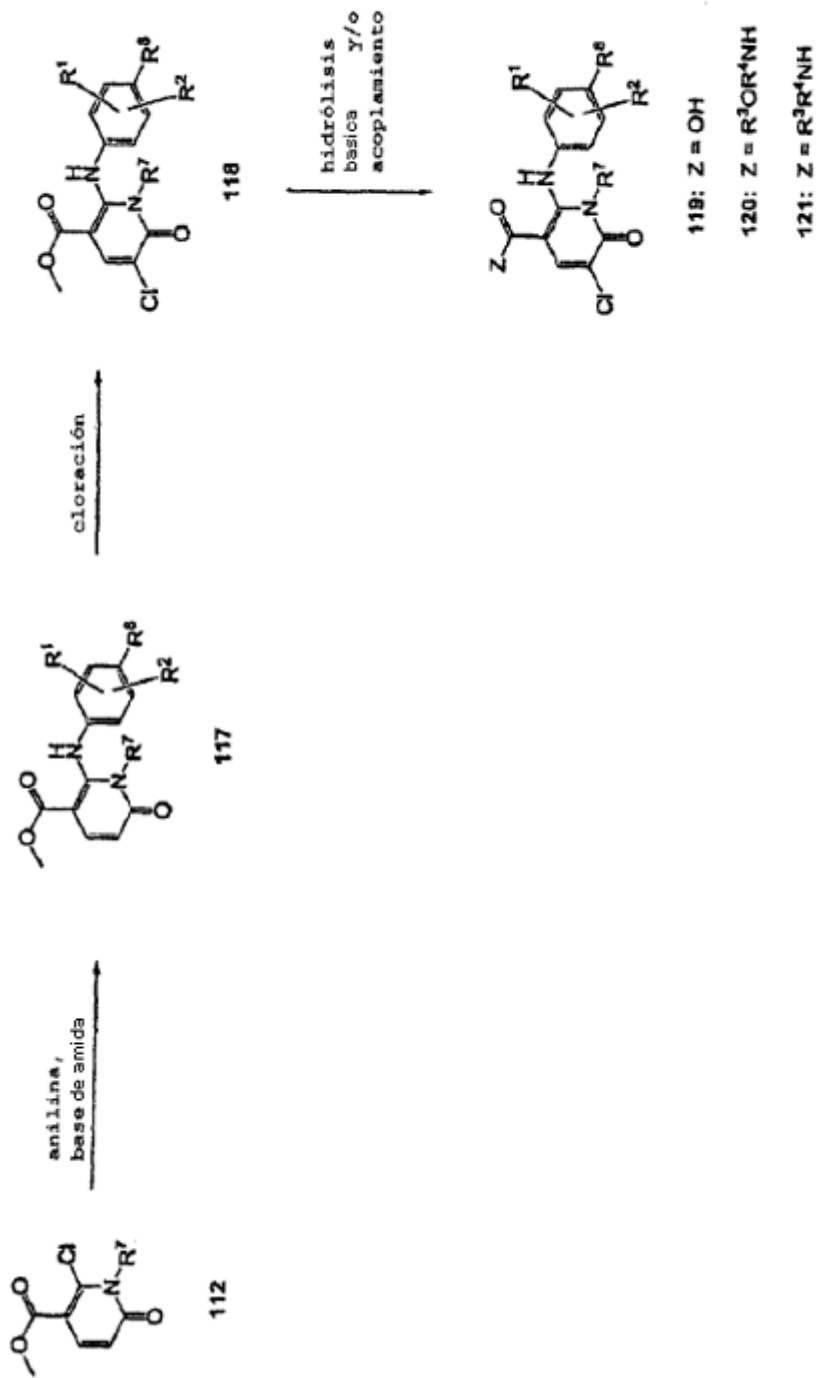


FIG. 5

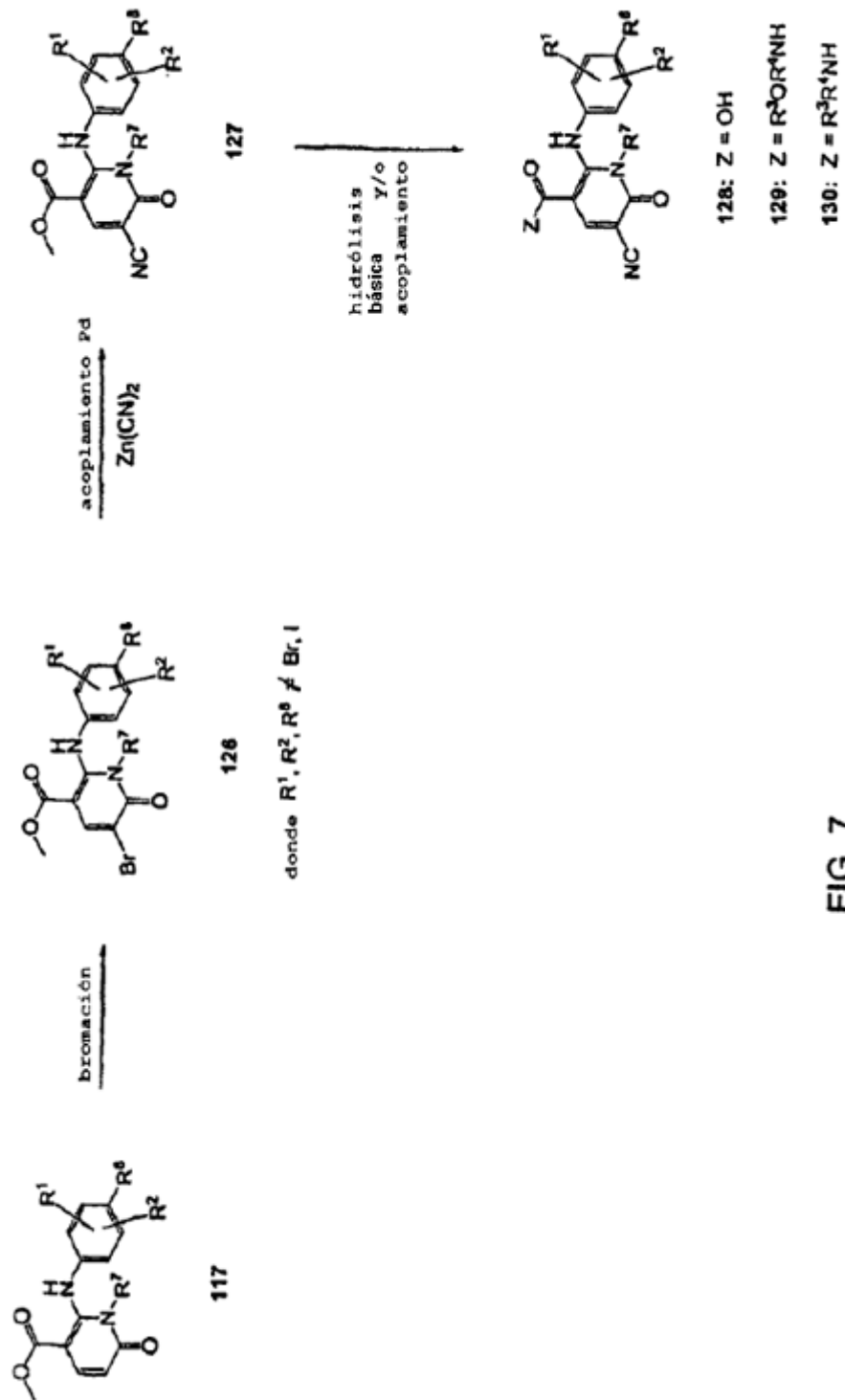


FIG. 7

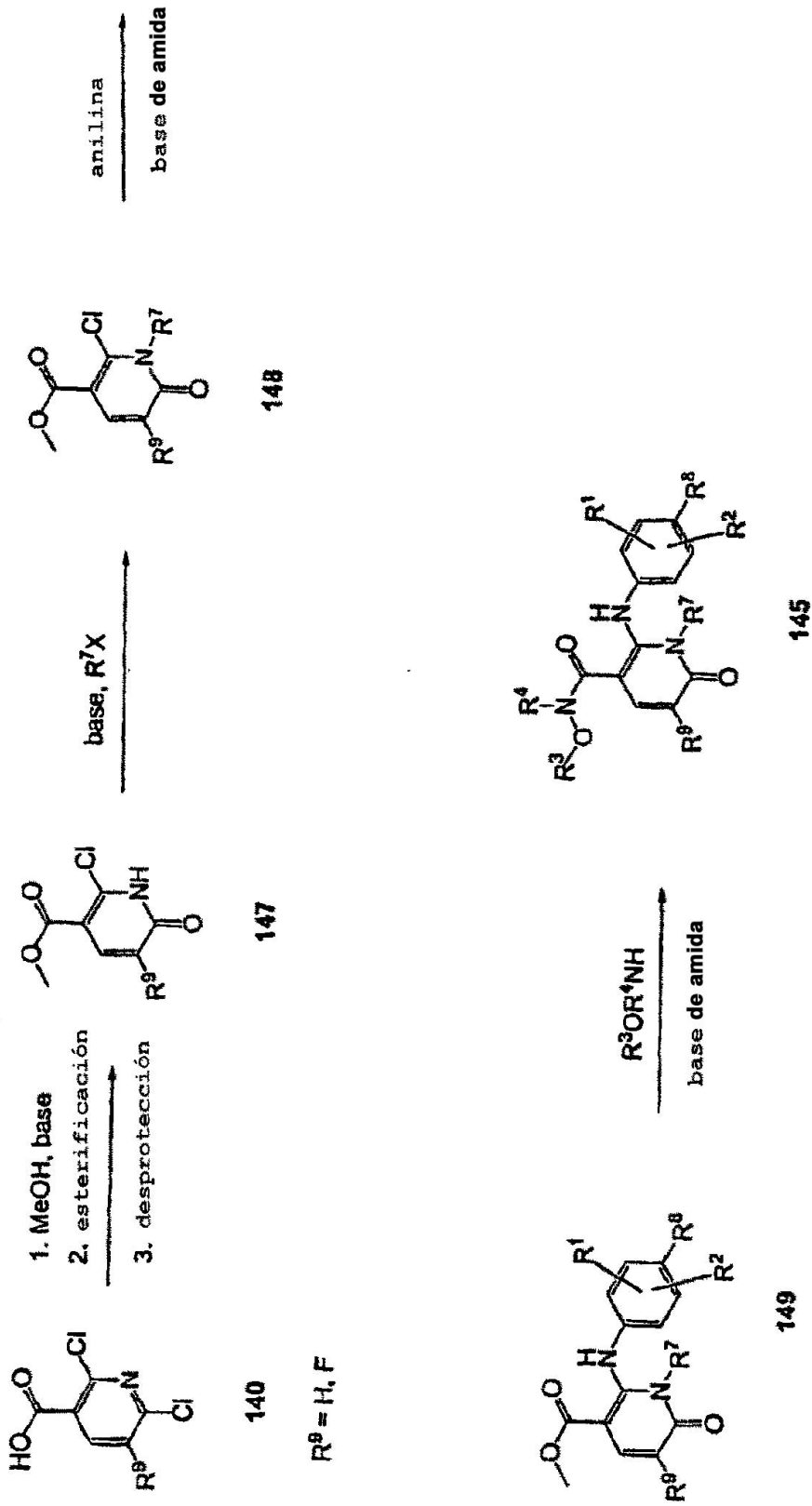


FIG. 9

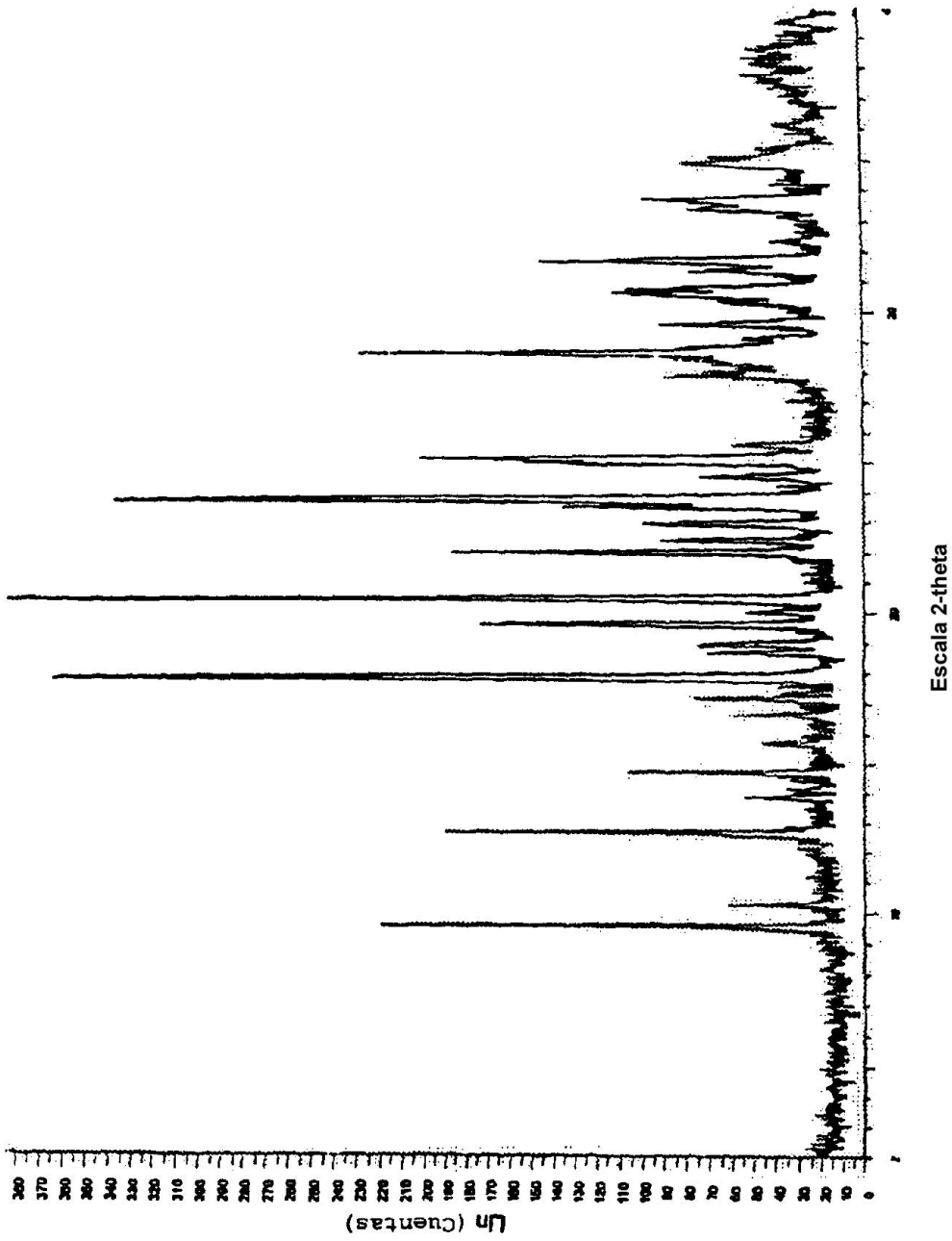


FIG. 10

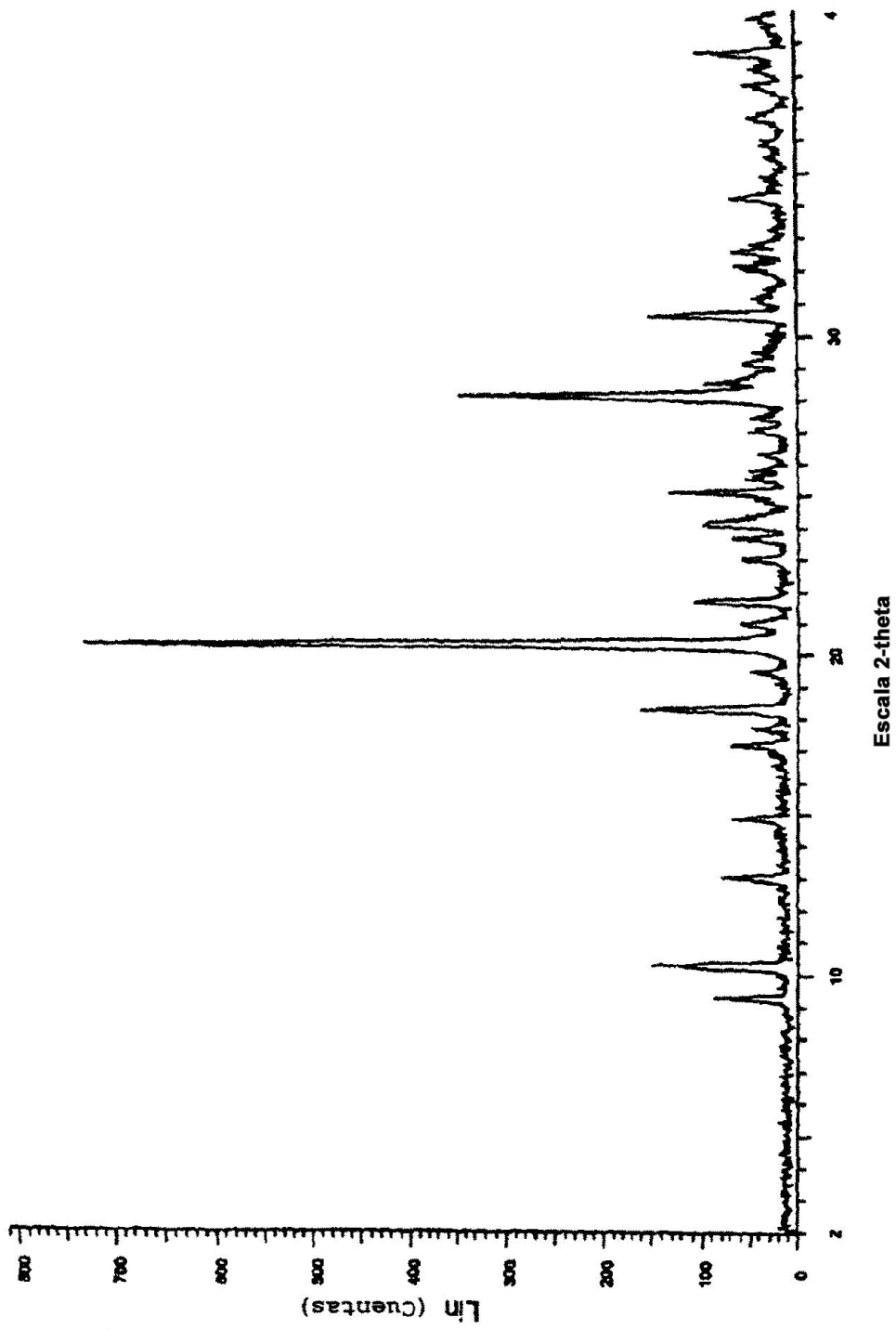


FIG. 11

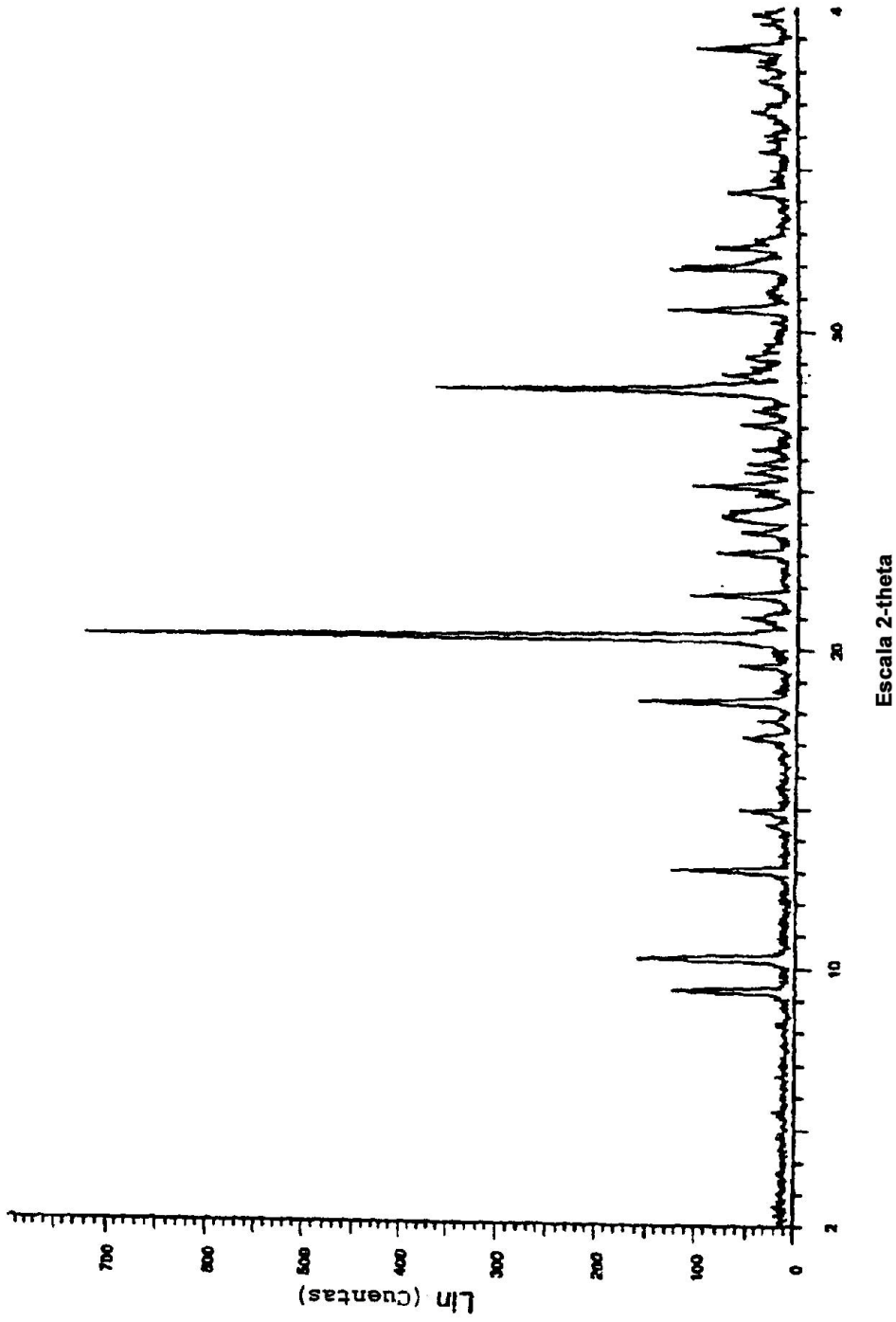


FIG. 12

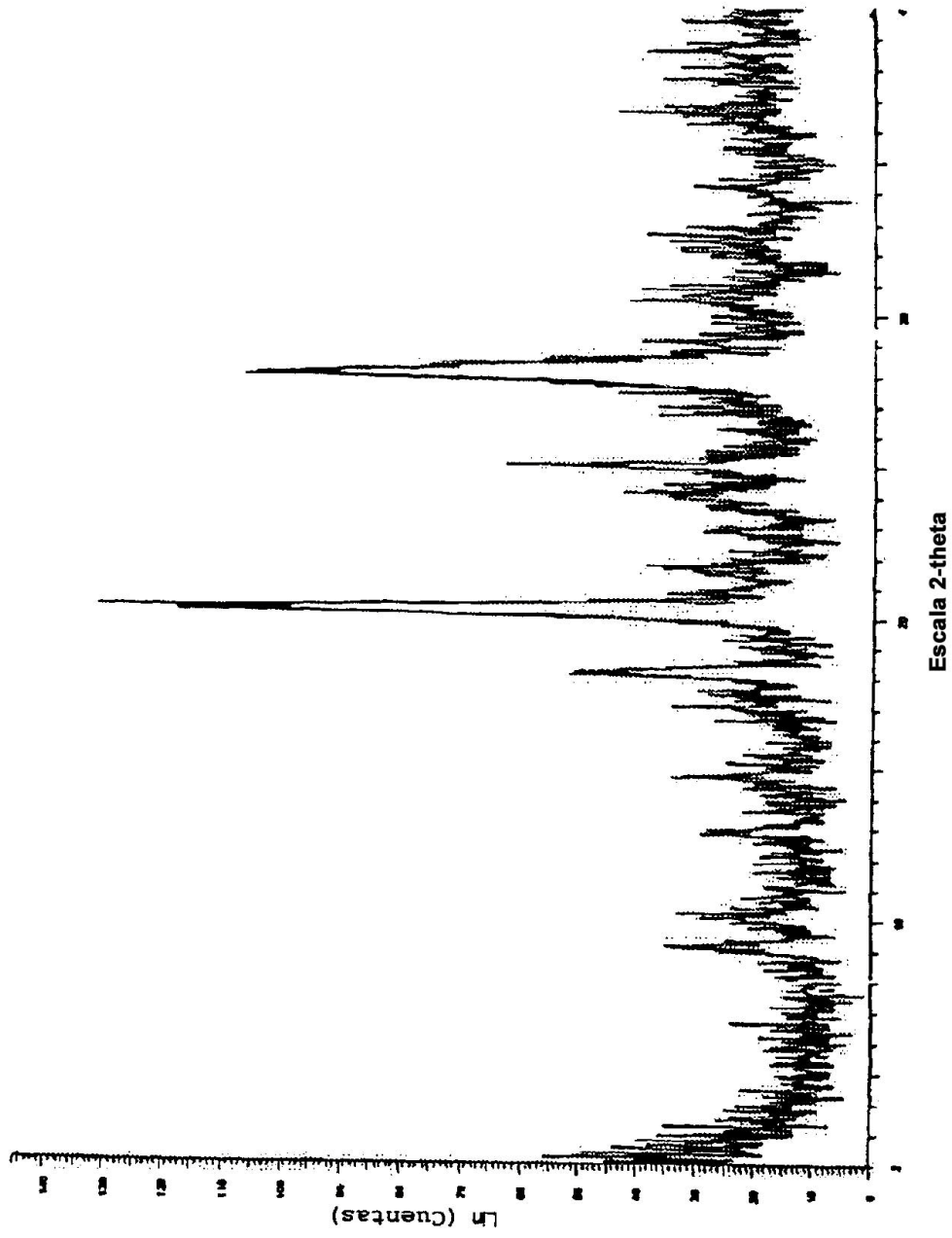


FIG. 13

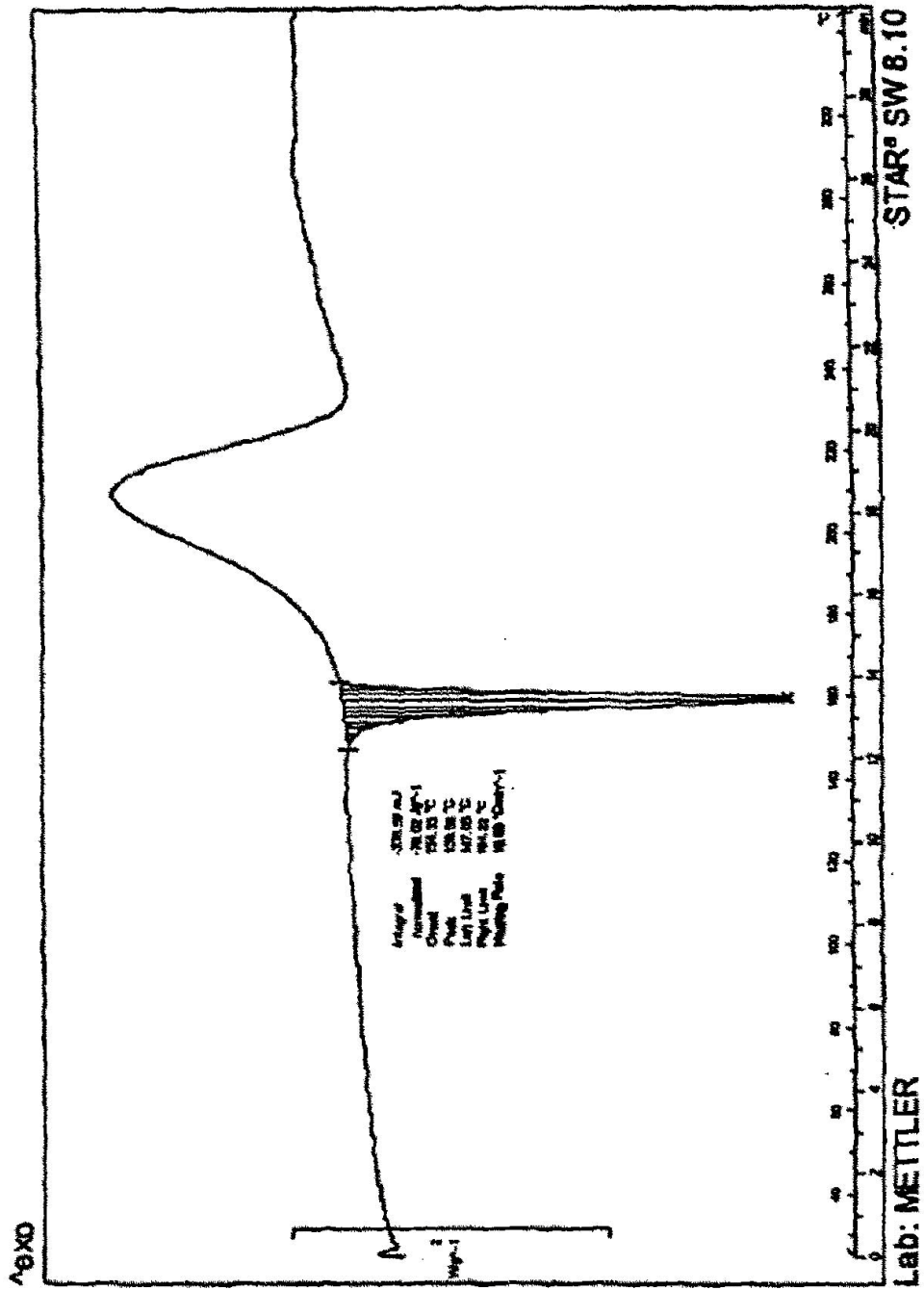


FIG. 14

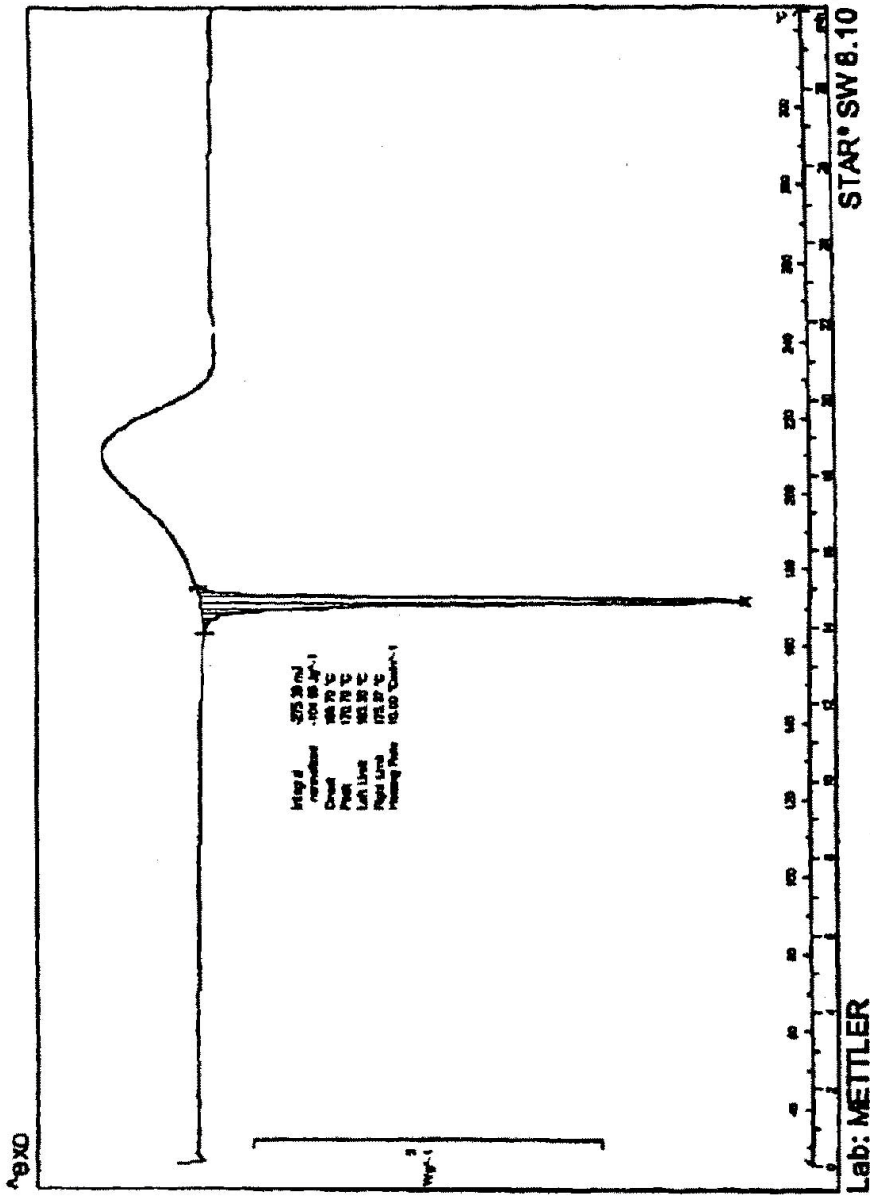


FIG. 15