

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 657 900**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 237/20** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 239/42** (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) **C07D 241/20** (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026107**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14151616**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14714134 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2970216**

(54) Título: **Compuestos de biaril-amida como inhibidores de quinasa**

(30) Prioridad:

14.03.2013 US 201361783558 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

AVERSA, ROBERT;
BARSANTI, PAUL A.;
BURGER, MATTHEW;
DILLON, MICHAEL PATRICK;
DIPESA, ALAN;
HU, CHENG;
LOU, YAN;
NISHIGUCHI, GISELE;
PAN, YUE;
POLYAKOV, VALERY;
RAMURTHY, SAVITHRI;
RICO, ALICE;
SETTI, LINA;
SMITH, AARON;
SUBRAMANIAN, SHARADHA;
TAFT, BENJAMIN;
TANNER, HUW;
WAN, LIFENG y
YUSUFF, NAEEM

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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).

ES 2 657 900 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de biaril-amida como inhibidores de quinasa

Campo de la invención

5 La invención proporciona compuestos que inhiben las quinasas Raf y, de conformidad con lo anterior, son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos asociados con una actividad excesiva de la quinasa Raf, incluyendo los trastornos de proliferación celular, tales como los cánceres. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y los métodos para utilizar estos compuestos para uso en los métodos para tratar las condiciones, incluyendo cáncer.

Antecedentes

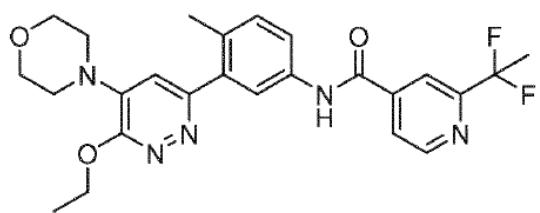
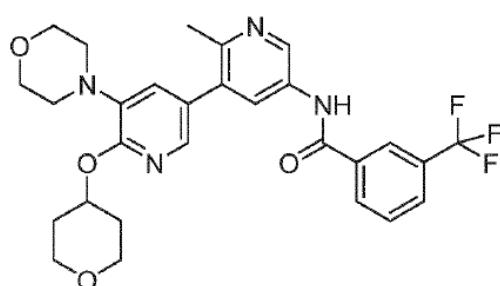
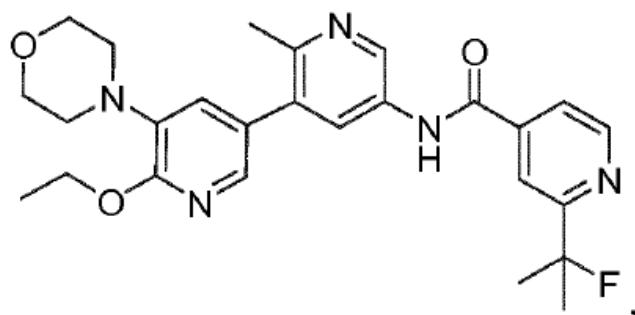
10 Las proteínas quinasa están involucradas en cascadas de señalización muy complejas que regulan la mayoría de las funciones celulares, incluyendo la sobrevivencia y proliferación celular. Estas sendas de señalización se han estudiado ampliamente, en particular en el contexto de los trastornos causados por una función celular mal regulada, tales como cáncer. La cascada de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) se ha estudiado extensamente, por ejemplo, y las quinasas de esta senda (por ejemplo, RAS, RAF, MEK, y ERK) han sido explotadas como sitios objetivo para el descubrimiento de fármacos. La B-Raf mutada se encuentra en una fracción significativa de malignidades (más del 30 % de todos los tumores y el 40 % de los melanomas), y se han reportado varios fármacos candidatos que inhiben una B-Raf mutante común (V600E, una mutación activadora encontrada en muchos cánceres, en particular en melanoma maligno cutáneo, cáncer de tiroides, cáncer colo-rectal, y cáncer de ovario), incluyendo GDC-0879, PLX4032, y PLX4720, 20 mientras que otros inhibidores que se dirigen a C-Raf o B-Raf (o a ambas) incluyen sorafenib, XL281 RAF265, y BAY43-9006. Estos ejemplos demuestran que los compuestos que inhiben B-Raf o C-Raf son útiles para tratar diversos cánceres.

25 La cascada de señalización de MAPK incluye las quinasas RAS, Raf, MEK y ERK, cada una de las cuales es realmente un grupo de proteínas relacionadas. Debido a que funcionan colectivamente como una cascada de transducción de señales, el número de distintas quinasas y sus especificidades variables del sustrato crean una senda compleja y altamente ramificada. Roskoski, Biochem. Biophys. Res. Comm., 399, 313-17 (2010). Raf, por ejemplo, consiste en los monómeros referidos como A-Raf, B-Raf, y C-Raf (también denominada como Raf-1), cada uno de los cuales funciona primordialmente como un dímero. El complejo RAF incluye heterodímeros así como homodímeros de estas tres especies, llevando al número total de especies dímeras 30 en el grupo Raf hasta seis, y cada una de éstas tiene un número de sitios en donde la fosforilación en serina, treonina o tirosina, puede provocar ya sea la activación o la inhibición. Matallanas et al., Genes and Cancer 2: 232 (2011, publicado en línea el 10 de mayo de 2011). Debido a la complejidad de la senda y a su regulación, se ha reportado que los inhibidores de B-Raf pueden provocar una activación paradójica de la senda, 35 aparentemente debido a los efectos conformacionales sobre el dominio de quinasa de Raf que afectan a la dimerización, a la localización de membrana, y a la interacción con RAS-GTP. Hatzivassiliou et al., Nature, volumen 464, 431-36 (18 de marzo de 2010). En particular, los inhibidores competitivos con ATP pueden exhibir efectos opuestos sobre la senda de señalización, ya sea como inhibidores o activadores, dependiendo del contexto celular. Como un resultado, los inhibidores de B-Raf efectivos contra tumores que tienen la mutación de B-Raf activadora V600E no pueden ser tan efectivos como se esperaba en los tumores que 40 tienen B-Raf de tipo silvestre o mutaciones de KRas. Id.

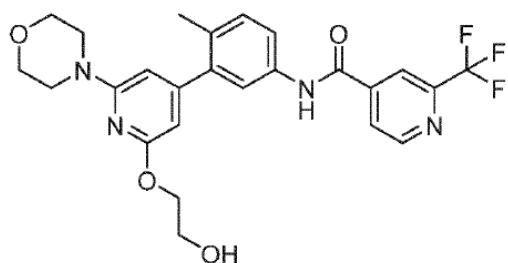
Resumen de la invención

45 La presente invención proporciona novedosos inhibidores de las quinasas Raf, incluyendo A-Raf, B-Raf y/o C-Raf, y el uso de estos compuestos para tratar los trastornos asociados con niveles excesivos o indeseados de actividad de Raf, tales como ciertos cánceres. Los compuestos de la invención minimizan los efectos indeseados de activación de la senda y, por consiguiente, pueden ser más eficaces y más predecibles *in vivo* que los inhibidores de B-Raf que provocan una activación paradójica de la senda, incluso cuando tienen una potencia *in vitro* similar. Los compuestos de la invención se enlazan en un modo fuera de DFG, haciéndolos inhibidores de tipo 2, los cuales se ha reportado que son menos susceptibles a inducir la activación paradójica. Son también de una estructura muy diferente de aquélla de los inhibidores tipo 2 conocidos como el sorafenib y RAF265. J. Med. Chem. 2012, volumen 55, 3452-78. Los compuestos, por consiguiente, son adecuados para el tratamiento de los tumores de BRaf de tipo silvestre y de KRas mutante, así como de los tumores de B-Raf mutante V600E.

50 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto:



o



5

incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Los compuestos son ejemplos de Fórmula (I) aquí y son inhibidores de las quinasas Raf como es mostrado por la información de la presente y, de conformidad con lo anterior, son útiles para tratar las condiciones tales como melanoma, cáncer de mama, sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, y otras malignidades asociadas con una actividad excesiva de la senda de Raf, en particular en los cánceres activados por las mutaciones de Ras. En adición, los compuestos de la invención exhiben bajos niveles de activación paradójica de la senda de Raf.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención mezclado con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente mezclado con dos o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En adición, la invención incluye combinaciones de un compuesto de la invención con un agente coterapéutico, opcionalmente incluyendo uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y los métodos para el tratamiento utilizando

un compuesto de la invención en combinación con un agente coterapéutico. Los agentes coterapéuticos adecuados para usarse en la invención incluyen, por ejemplo, productos quimioterapéuticos para cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, los inhibidores de PI3K, otros inhibidores de la senda de Raf, paclitaxel, docetaxel, temozolomida, platinas, doxorrubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecano, gemcitabina, ifosfamida, etoposida, irinotecano, y similares.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en un método para el tratamiento de una condición caracterizada por niveles excesivos o indeseados de actividad de Raf, en especial B-Raf y/o C-Raf, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención como se describe en la presente, o una composición farmacéutica que comprenda ese compuesto. El sujeto puede ser un mamífero, y es de preferencia un humano. Las condiciones que se pueden tratar mediante los compuestos y métodos descritos en la presente incluyen diversas formas de cáncer, tales como tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer pulmonar no microcelular), sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático. La invención, por consiguiente, incluye los compuestos de la invención que se dan a conocer en la presente, incluyendo cada especie que se da a conocer en la presente, para utilizarse en terapia, en particular para usarse en el tratamiento de cánceres, tales como melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático. La invención también incluye el uso de estos compuestos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estas condiciones.

Descripción detallada

Las siguientes definiciones se aplican a menos que se disponga expresamente de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" (o halo) se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro. Los grupos y fracciones sustituidos por halógeno, tales como alquilo sustituido por halógeno (halo-alquilo), pueden estar mono-, poli- o per-halogenados.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroátomos" se refiere a los átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno u oxígeno, a menos que se disponga de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los grupos alquilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares.

Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más sustituyentes en lugar de hidrógeno, tal como uno, dos o tres sustituyentes, o de 1 a 4 sustituyentes, hasta el número de hidrógenos presentes sobre el grupo alquilo insustituido. Los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, si no se especifica de otra manera, se pueden seleccionar a partir de los grupos halógeno, CN, oxo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido o insustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido o insustituido, fenilo sustituido o insustituido, amino, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, -C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, COO-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), -O(C=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NHC(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y -NHC(=O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde los sustituyentes para alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, y fenilo sustituido, son hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, hidroxilo, y CN. Los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo incluyen los grupos halógeno, CN, oxo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, amino, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, -C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, -COO-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), -O(C=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NHC(=O) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y -NHC(=O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente, el término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y dos valencias abiertas para unirse a otros rasgos. A menos que se disponga de otra manera, alquileno se refiere a las fracciones que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de

carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquieno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, butileno terciario, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal, decileno normal, y similares. Un alquieno sustituido es un grupo alquieno que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes; a menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes adecuados y preferidos se seleccionan a partir de los sustituyentes descritos como adecuados y preferidos para los grupos alquilo.

Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo" se refiere a un alquilo, como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno, como se definen en la presente. El halo-alquilo puede ser mono-halo-alquilo, di-halo-alquilo, tri-halo-alquilo, o poli-halo-alquilo, incluyendo perhalo-alquilo. Un mono-halo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Se prefieren cloro y flúor sobre los grupos alquilo o cicloalquilo; con frecuencia se prefieren flúor, cloro y bromo sobre los grupos arilo o heteroarilo. Los grupos di-halo-alquilo y poli-halo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el poli-halo-alquilo contiene hasta 12, o 10, o 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno, por ejemplo, trifluoro-metilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a un alquil-O-, en donde el alquilo se define anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de 1 a 10 o de 1 a 6 átomos de carbono, más comúnmente de 1 a 4 átomos de carbono.

Un "alcoxilo sustituido" es un grupo alcoxilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes sobre la porción de alquilo del alcoxilo. A menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes adecuados y preferidos se seleccionan a partir de los sustituyentes enlistados anteriormente para los grupos alquilo, excepto que hidroxilo y amino no están normalmente presentes sobre el átomo de carbono que está directamente unido al oxígeno del grupo 'alquil-O' sustituido.

De una manera similar, cada parte de alquilo de otros grupos como "alquil-amino-carbonilo", "alcoxi-alquilo", "alcoxi-carbonilo", "alcoxi-carbonil-alquilo", "alquil-sulfonilo", "alquil-sulfoxilo", "alquil-amino", "halo-alquilo" tendrán el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada. Cuando se utilizan de esta manera, a menos que se indique de otra forma, el grupo alquilo con frecuencia es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y no está adicionalmente sustituido por grupos diferentes del componente mencionado. Cuando estos grupos alquilo están sustituidos, los sustituyentes adecuados se seleccionan a partir de los sustituyentes adecuados o preferidos mencionados anteriormente para los grupos alquilo, a menos que se especifique de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo de 3 a 12 átomos de carbono no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos saturados o insaturados; el grupo cicloalquilo puede estar insaturado, y se puede fusionar con otro anillo que puede ser saturado, insaturado o aromático, en el entendido de que el átomo en el anillo del grupo cicloalquilo que se conecta con la fórmula molecular de interés no es un átomo de un anillo aromático. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono en el anillo, o entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. De preferencia, los grupos cicloalquilo son anillos monocíclicos saturados que tienen de 3 a 7 átomos en el anillo a menos que se especifique de otra manera.

Un cicloalquilo sustituido es un grupo cicloalquilo sustituido por uno, o dos, o tres, o más de tres sustituyentes, hasta el número de hidrógenos sobre el grupo insustituido. Típicamente, un cicloalquilo sustituido tendrá de 1 a 4 o de 1 a 2 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados, a menos que se especifique de otra manera, se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-imino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-imino, hidroxi-imino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquiniloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfamilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, los residuos de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo) puede estar adicionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados en cada presentación a partir de la lista de sustituyentes para los grupos "alquilo" en la presente. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y los grupos

sustituyentes enlistados anteriormente como los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo.

Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, 5 biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo, y similares.

De una manera similar, cada parte de cicloalquilo de otros grupos como "cicloalquilogoxilo", "cicloalcoxi-alquilo", "cicloalcoxi-carbonilo", "cicloalcoxi-carbonil-alquilo", "cicloalquil-sulfonilo", "halo-cicloalquilo" tendrán el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "cicloalquilo". Cuando se utiliza en estos términos, el cicloalquilo es típicamente un anillo monocíclico de 3 a 7 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido con 1 a 2 grupos. Cuando está opcionalmente sustituido, los sustituyentes son típicamente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y aquéllos estipulados anteriormente como adecuados o los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo.

10 15 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclico" o "heterocicloalquilo" se refiere a un radical heterocíclico que está saturado o parcialmente insaturado pero no aromático, y puede ser un anillo monocíclico o policíclico, incluyendo un sistema de anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico; y tiene de 3 a 14, más comúnmente de 4 a 10, y de una manera muy preferible de 5 a 7 átomos en el anillo; en donde uno o más, de preferencia de uno a cuatro, en especial uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados a partir de O, S y N (siendo los átomos restantes del anillo, por consiguiente, de carbono). Incluso cuando se describa como, por ejemplo, un anillo de 5 a 6 átomos de carbono, un heterociclo contiene al menos un heteroátomo como un átomo del anillo y tiene el número total de átomos en el anillo mencionado, por ejemplo, 5 o 6 en este ejemplo. De preferencia, un grupo heterocíclico tiene uno o dos de estos heteroátomos como átomos en el anillo, y de preferencia los heteroátomos no están 20 25 directamente conectados unos con otros. El anillo enlazador (es decir, el anillo que se conecta a la fórmula de interés) de preferencia tiene de 4 a 12, en especial de 5 a 7 átomos en el anillo. El grupo heterocíclico se puede fusionar con un anillo aromático, en el entendido de que el átomo del grupo heterocíclico unido a la fórmula de interés no sea aromático. El grupo heterocíclico se puede unir a la fórmula de interés por medio de un heteroátomo (típicamente nitrógeno) o de un átomo de carbono del grupo heterocíclico. El heterociclico 30 35 puede comprender anillos fusionados o puenteados así como sistemas de anillos espirocíclicos (por ejemplo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.3]-heptano), y solamente un anillo de un grupo heterocíclico policíclico necesita contener un heteroátomo como un átomo del anillo. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

Un heterociclico sustituido es un grupo heterocíclico independientemente sustituido por 1 a 5 (tal como por uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados a partir de los sustituyentes descritos anteriormente como adecuados o preferidos para un grupo cicloalquilo.

40 De una manera similar, cada parte de heterociclico de otros grupos como "hetero-ciclooxilo", "hetero-cicloxi-alquilo", "hetero-cicloxi-carbonilo", tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "heterociclico".

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico o tricíclico, de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos como miembros del anillo; los heteroátomos se seleccionan a partir de N, O y S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5 a 10 miembros, por ejemplo, un grupo monocíclico de 5 a 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, 1- o 2-tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

50 55 60 El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalquilo, o heterociclico, en donde el radical o el punto de unión a la fórmula de interés está sobre un anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenantrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o

5 tieno-[2,3-b]-furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo-[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino-[2,3-d]-piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo-[2,1-b]-tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo-[3,4-c]-cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, u 11-4H-pirido-[2,3-c]-

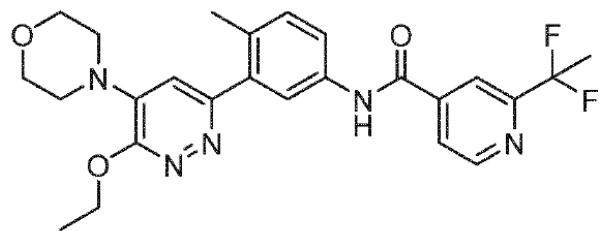
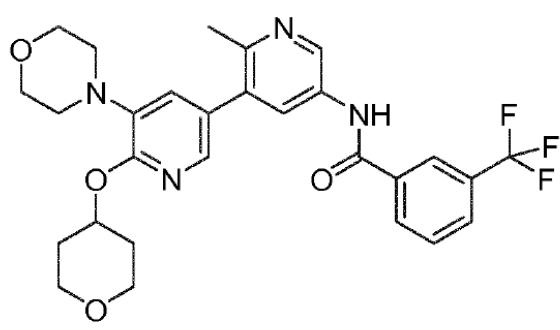
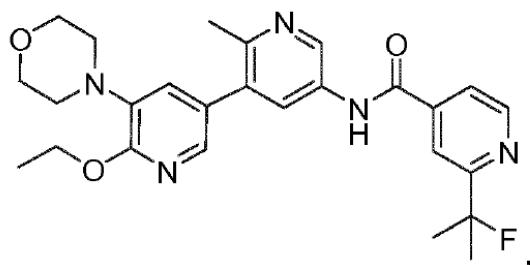
10 carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo-[1,2-b][1,2,4]-triazinilo, 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo-tiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrolo-[1,2-b][2]-benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo-tiazolilo.

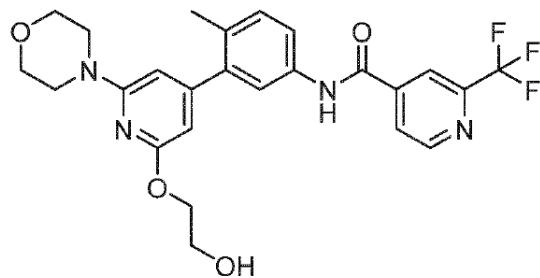
Un heteroarilo sustituido es un grupo heteroarilo que contiene uno o más sustituyentes, típicamente 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de los sustituyentes descritos anteriormente como adecuados o preferidos para un grupo arilo.

15 De una manera similar, cada parte de heteroarilo de otros grupos como "heteroariloxilo", "heteroariloxi-alquilo", "heteroariloxi-carbonilo" tendrán el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "heteroarilo".

20 En la presente, se describen diferentes realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención. Las siguientes realizaciones enumeradas son representativas de la invención:

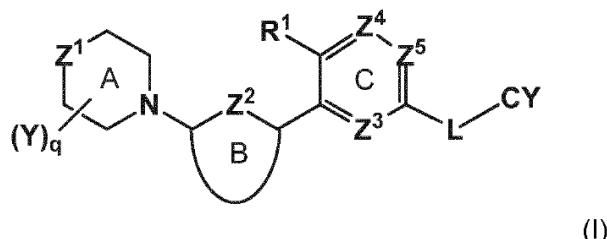
1. En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto que es:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5 3. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.
4. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcelular, adenocarcinoma de pulmón), sarcoma, tumores gastrointestinales (GI) tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas.
- 15 Los compuestos de la invención son ejemplos de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- Z¹ es O, S, S(=O) o SO₂;
- 20 Z² es N, S o CR^a, en donde R^a es H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R¹ es CN, halógeno, OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados a partir de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, e hidroxilo;
- 25 el anillo B se selecciona a partir de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, pirimidona, pirazinona, piridazinona, y tiazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de halógeno, OH, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, -O-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), NH₂, NH-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂, -SO₂R², NHSO₂R², NHC(O)R², NHCO₂R², cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 6 miembros, -O-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, -O-(heteroarilo de 5 a 6 miembros), heterocicloalquilo de 4 a 8 átomos de carbono, y -O-(heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros), en donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo contiene hasta tres heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo,
- 30 en donde cada alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 6 miembros, y heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros está cada uno opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y -

$(CH_2)_{1-2}Q$ en donde Q es OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -CN, NH₂, -NHR³, -N(R³)₂, -SO₂R³, NHSO₂R³, NHC(O)OR³, o NHC(O)R³; cada R² y R³ es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

5 el anillo B está opcionalmente fusionado con un anillo aromático o no aromático de 5 a 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, en donde el anillo de 5 a 6 miembros puede estar sustituido con halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 cada Y se selecciona independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, halógeno, oxo, -(CH₂)_pOR⁴, -(CH₂)_pN(R⁴)₂, -(CH₂)_pNHC(O)R⁴, -(CH₂)_pNHCOO-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono),

15 o dos grupos Y sobre el anillo A se toman opcionalmente juntos para formar un anillo fusionado con o puenteando el anillo A, en donde el anillo fusionado o puenteado opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S como un miembro del anillo, y está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, halógeno, oxo, -(CH₂)_pOR⁴, -(CH₂)_pN(R⁴)₂, -(CH₂)_pNHC(O)R⁴, y -(CH₂)_pNHCOO-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono);

cada R⁴ es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

cada p es independientemente 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

20 Z³, Z⁴, y Z⁵ se seleccionan independientemente a partir de CH y N y opcionalmente NO;

L es -C(=O)-NR⁴-[CY] o -N R⁴C(=O)-[CY], en donde [CY] indica cuál átomo de L se une a CY; y

CY es un anillo aromático seleccionado a partir de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, tiazol, isotiazol, oxazol, pirazol, e isoxazol, en donde el anillo está opcionalmente fusionado con un anillo de tiofeno, imidazol, oxazolona, o pirrol;

25 y CY está sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, R⁵, OR⁵, SO₂R⁵, -S(=NH)(=O)R⁵, OH, NH₂, NHR⁵, y -N(R⁵)₂,

en donde cada R⁵ es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, heterociclico de 4 a 6 átomos de carbono, heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S como miembros de anillo, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y R⁵ está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos seleccionados a partir de oxo, halógeno, CN, R⁶, OH, OR⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NHCOOR⁶, NHC(=O)R⁶, -CH₂OR⁷, -CH₂N(R⁷)₂, en donde cada R⁶ es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cada R⁷ es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

30 y dos R⁴, R⁵, R⁶, o R⁷ sobre el mismo átomo de nitrógeno se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de N, O o S adicional como un miembro del anillo y opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, oxo, halógeno, OH, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

35 Cada uno de los compuestos de ejemplo que tienen una IC₅₀ medida (B-Raf) menor o igual a 0.01 μ M, y una IC₅₀ medida (C-Raf) de menos de 0.005 μ M, como se muestra en la Tabla 2, es un compuesto preferido de la invención. Los compuestos de los Ejemplos que tienen una IC₅₀ medida (B-Raf) menor o igual a 0.01 μ M, y una IC₅₀ medida (C-Raf) menor o igual a 0.002 μ M, de acuerdo con la Tabla 2, son especialmente preferidos. Por consiguiente, el uso de cualquiera de estos compuestos para el tratamiento de una condición seleccionada a partir de melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer pulmonar no microcelular, adenocarcinoma de pulmón), sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático, es una realización de la invención.

40 Como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse sobreponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden sobreponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla

de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema "R-S" de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógiro o levógiro) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos. Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular, las "sales farmacéuticas aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables.

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

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

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

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

Los contraiones inorgánicos para estas sales de bases incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, el contra-ion se selecciona a partir de sodio, potasio, amonio, alquil-amonio que tiene de uno a cuatro grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Las aminas orgánicas adecuadas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, cloroformo, dicloro-metano (DCM), metanol (MeOH), etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable.

Cualquier fórmula dada en la presente, también pretende representar las formas no marcadas (es decir, los compuestos en donde todos los átomos están presentes en las abundancias isotópicas naturales, y no isotópicamente enriquecidas), así como las formas isotópicamente enriquecidas o marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente enriquecidos o marcados tienen las estructuras ilustradas por

las fórmulas dadas en la presente, excepto que al menos un átomo del compuesto es reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o la distribución de masa atómica que se presenta naturalmente. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos enriquecidos o marcados de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C , en niveles significativamente por encima de la abundancia natural para estos isótopos. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser particularmente deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y en las preparaciones acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3,500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de al menos 4,000 (60 % de incorporación de deuterio), de al menos 4,500 (67.5 % de incorporación de deuterio), de al menos 5,000 (75 % de incorporación de deuterio), de al menos 5,500 (82.5 % de incorporación de deuterio), de al menos 6,000 (90 % de incorporación de deuterio), de al menos 6,333.3 (95 % de incorporación de deuterio), de al menos 6,466.7 (97 % de incorporación de deuterio), de al menos 6,600 (99 % de incorporación de deuterio), o de al menos 6,633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido por ejemplo, D_2O , $\text{d}^6\text{-acetona}$, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, así como los solvatos con solventes no enriquecidos.

Los compuestos de la invención, que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la invención mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fusionar, o poner en contacto en solución los compuestos de la invención con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y aislar los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la invención.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar una condición, o un trastorno, o

una enfermedad mediada por una quinasa Raf tal como B-Raf o C-Raf, o asociada con la actividad de una quinasa tal como B-Raf o C-Raf, o (2) reducir o inhibir la actividad de una quinasa tal como B-Raf o C-Raf *in vivo*.

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

10 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En las realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano.

15 Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar al menos un parámetro físico,

20 incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

25 Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médica o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

30 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea de otra manera claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación 35 sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

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

40 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido 45 mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

50 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo), con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, y similares. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden componer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores del pH, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

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

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden ser ya sea con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas quedan sin recubrimiento o se recubren mediante las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 %, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del

5 huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

10 Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, éstas son particularmente adecuadas para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas bien conocidas en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservantes.

15 Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar de una manera conveniente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula componente mixta, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, una bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

20 La presente invención proporciona además las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

25 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras se empacan utilizando materiales conocidos para prevenir su exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

30 35 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

40 Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas actividades farmacológicas, por ejemplo, modulan o inhiben la actividad de A-Raf, B-Raf y/o C-Raf, como se indica por los datos de prueba proporcionados en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta. Estos compuestos son en especial útiles para el tratamiento de cánceres activados por las mutaciones en la senda de Raf/Raf/MEK/ERK, incluyendo cánceres caracterizados por una mutación activadora de Raf, tal como Raf V600E, incluyendo, pero no limitándose a, melanoma (por ejemplo, melanoma maligno), cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer pulmonar no microcelular), sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastro-intestinales, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático.

45 Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el compuesto de la invención como se describe en la presente, para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia es para una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de A-Raf, B-Raf o C-Raf. En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para tratar cánceres, incluyendo, pero no limitándose a, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático.

50 55 En otra realización, la invención divulga un método para el tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de A-Raf, B-Raf o C-Raf, o una combinación de las mismas, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se describe en la presente. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático. El método típicamente comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en la presente o una composición farmacéutica que comprenda este

compuesto, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. El compuesto se puede administrar mediante cualquier método adecuado, tal como aquéllos descritos en la presente, y la administración se puede repetir a intervalos seleccionados por un médico tratante.

Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención descrito en la presente, para la elaboración de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de A-Raf, B-Raf o C-Raf. En otra realización, la enfermedad es un cáncer, por ejemplo, un cáncer seleccionado a partir de la lista anteriormente mencionada, incluyendo melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, sarcoma, tumores gastrointestinales (GI), tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, la edad y la condición individual, del trastorno o de la enfermedad, o de la gravedad de la misma, que sea tratada. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, convenientemente intra-venosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes coterapéuticos (agentes coterapéuticos). Los agentes coterapéuticos adecuados para usarse en la invención incluyen, por ejemplo, productos quimioterapéuticos para cáncer incluyendo, pero no limitándose a, los inhibidores de PI3K, otros inhibidores de la senda de Raf, paclitaxel, docetaxel, temozolomida, platinas, doxorrubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecano, gemcitabina, ifosfamida, etoposida, irinotecano, y similares. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los co-agentes.

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

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, y otros agentes coterapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención. En una realización, el kit comprende medios para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente coterapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de

la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, se divulga el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por B-Raf o C-Raf, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. También se divulga el uso de otro agente coterapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la invención.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por B-Raf o C-Raf, en donde el compuesto de la invención se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente coterapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por B-Raf o C-Raf, en donde el otro agente coterapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la invención. La invención también proporciona un compuesto de la invención para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por B-Raf o C-Raf, en donde el compuesto de la invención se administra con otro agente coterapéutico. La invención también proporciona otro agente coterapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por B-Raf o C-Raf, en donde el otro agente coterapéutico se administra con un compuesto de la invención.

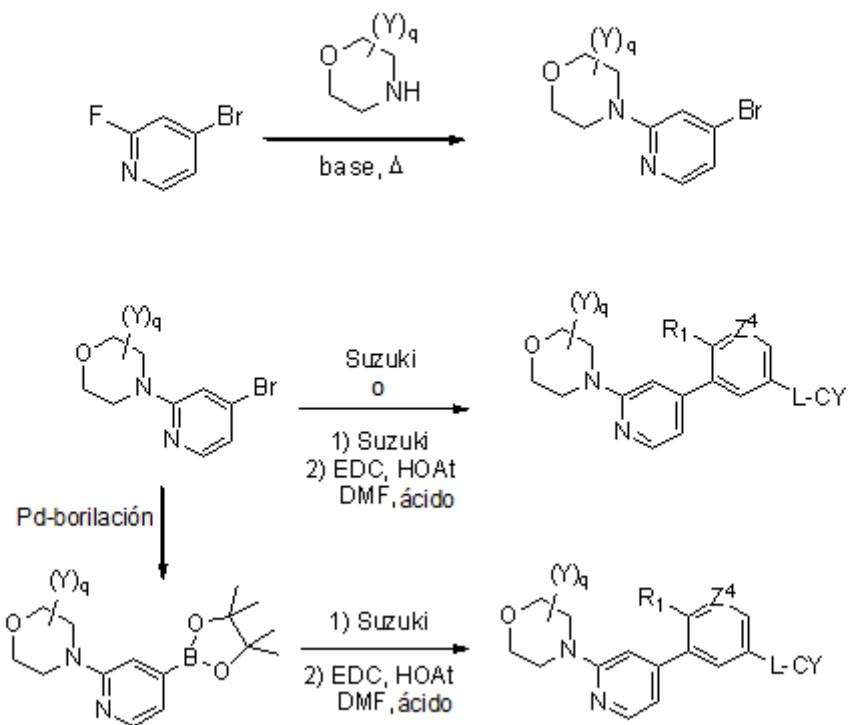
La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por B-Raf o C-Raf, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso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

Métodos generales de síntesis

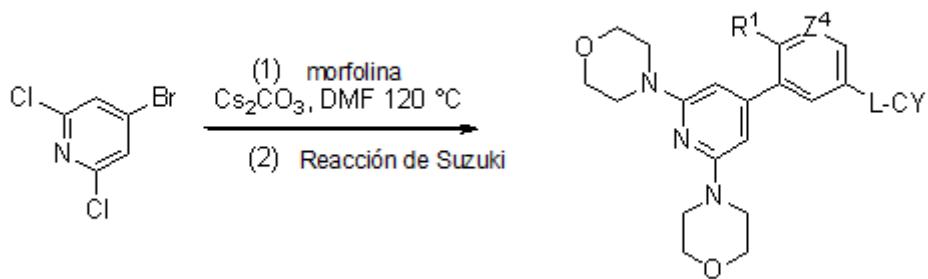
Los siguientes esquemas y ejemplos ilustran los métodos representativos útiles para la elaboración de los compuestos de Fórmula (I).

30 Los compuestos de Fórmula (I), en donde el anillo B es pirimidina, se pueden preparar mediante los siguientes métodos generales que proporcionan diversos isómeros de piridina. Las bromo-fluoropiridinas permiten el uso selectivo de la sustitución aromática nucleofílica y Suzuki o química de arilación similar

Esquema 5a

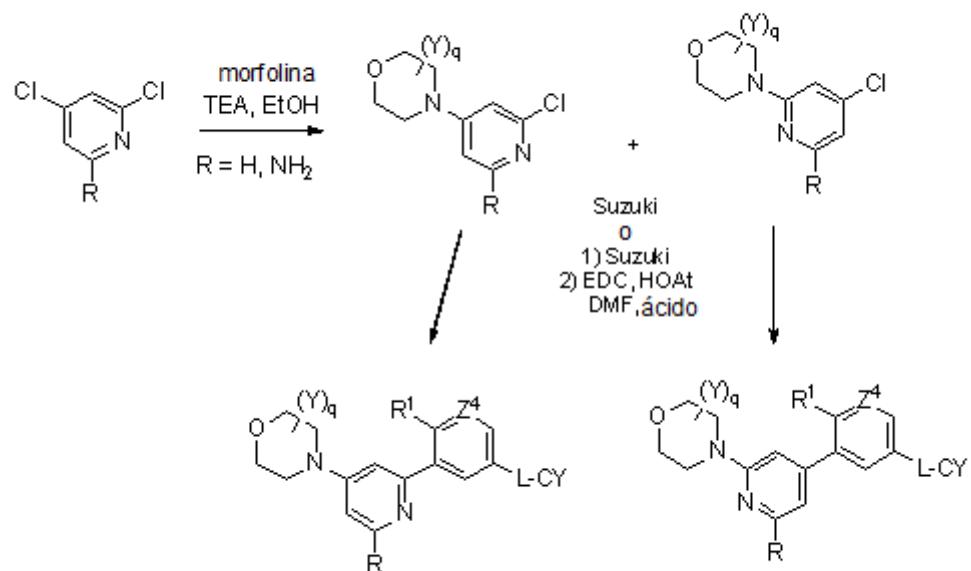


Esquema 5b

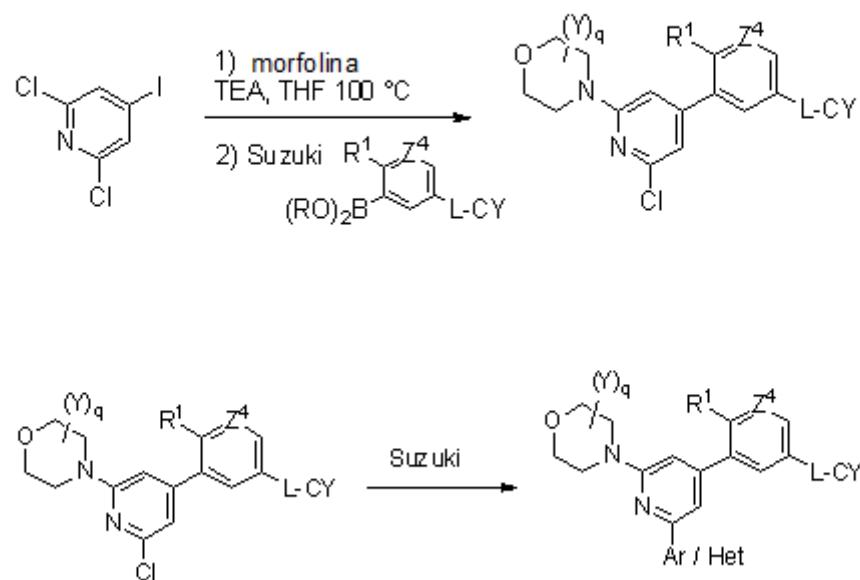


- 5 Se pueden introducir otros diferentes grupos sustituyentes sobre los compuestos de anillo B de piridinilo mediante la introducción de solamente una morfolina opcionalmente sustituida sobre una 2,4,6-tri-halopiridina, y entonces reemplazando en secuencia a los otros dos halógenos con grupos adecuados, como se ilustran en los siguientes esquemas. El esquema 6 ilustra la introducción de un grupo arilo o heteroarilo sobre el anillo B, utilizando la química de Suzuki; el esquema 7 ilustra el uso de la química de sustitución nucleofílica aromática para introducir otros sustituyentes nucleofílicos, tales como aminas, grupos alcoxilo, y grupos tioalquilo.
- 10

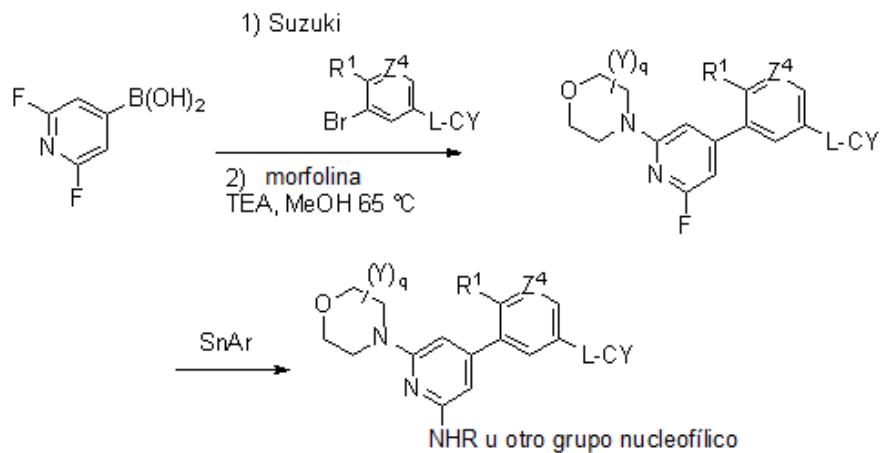
Esquema 6



Esquema 7

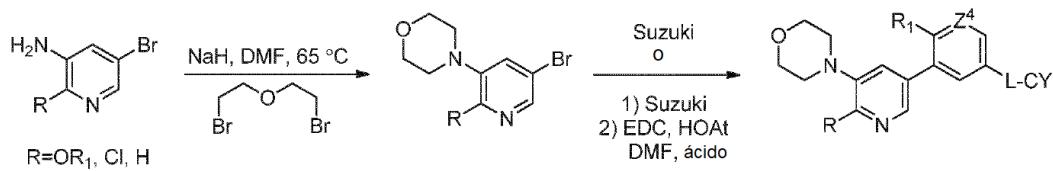


Esquema 8

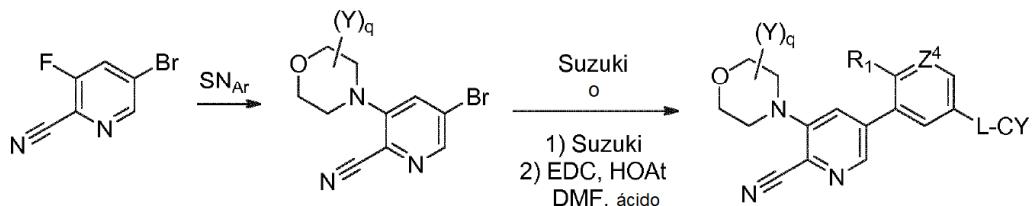


Los siguientes esquemas ilustran rutas adicionales para hacer los compuestos en donde el anillo B es piridina, como se demuestra en los Ejemplos más adelante.

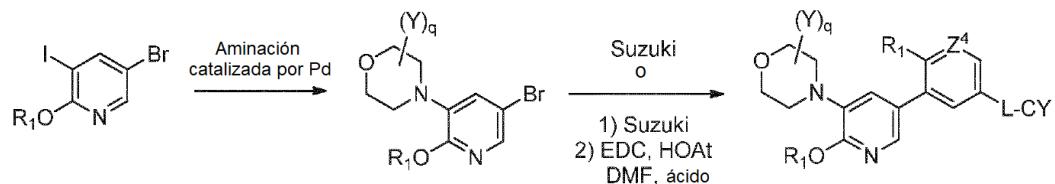
ESQUEMA 8a.



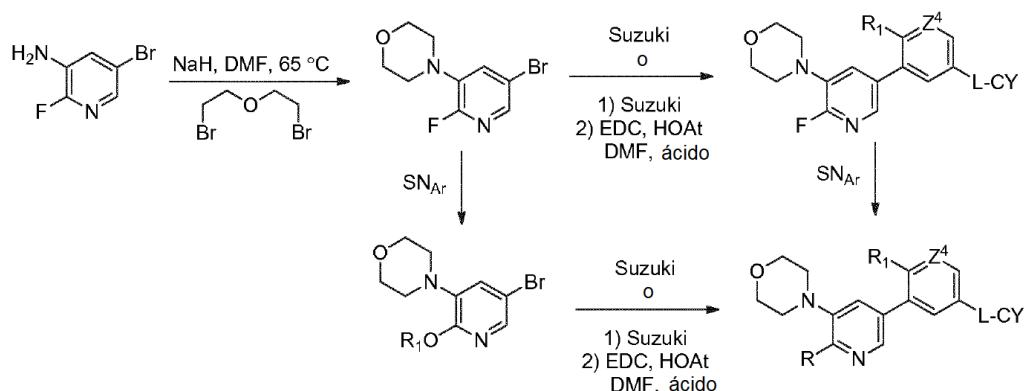
ESQUEMA 8b.



ESQUEMA 8c.



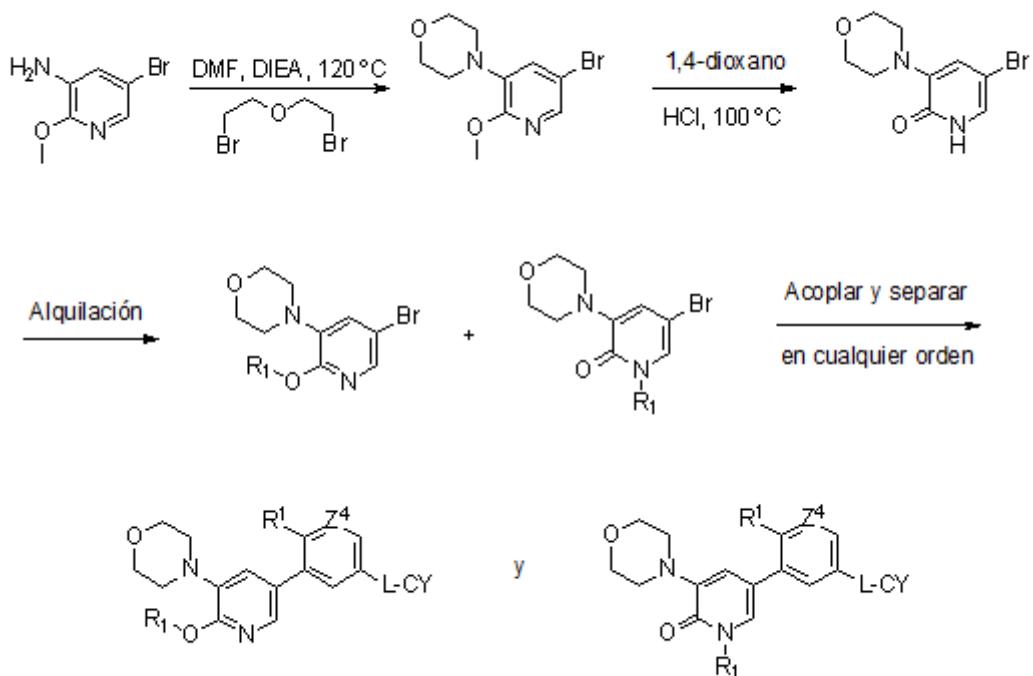
ESQUEMA 8D



El siguiente esquema ilustra una ruta general para la síntesis del compuesto de la Fórmula (I), en donde el anillo B es piridona. La secuencia también produce los compuestos de anillo B sustituidos por alcoxilo de la Fórmula (I).

5

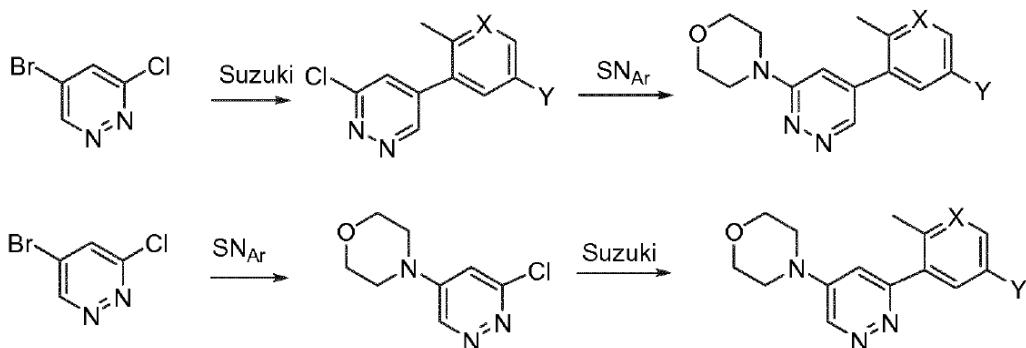
Esquema 9



Los compuestos de Fórmula (I), en donde el anillo B es piridazina se pueden hacer de una manera similar, utilizando los materiales de partida de piridazina halogenada conocidos con reacciones de sustitución aromática nucleofílica para unir el anillo A (y/u otros sustituyentes sobre el anillo B), y la química de Suzuki para unir el anillo C.

10

ESQUEMA 10.



Las sales de los compuestos de la presente invención que tengan al menos un grupo formador de sal se pueden preparar de una manera conocida por los expertos en este campo. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tengan grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, mediante el

5 tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como las sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido 2-etyl-hexanoico, con los compuestos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos orgánicos, tales como los hidróxidos, carbonatos, o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato, o carbonato ácido de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o una amina orgánica 10 adecuada, utilizándose de preferencia cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención, se obtienen de la manera acostumbrada, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Se pueden formar sales internas de los compuestos de la presente invención que contengan grupos formadores de sales ácidos y básicos, por ejemplo, un grupo 15 carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en este campo. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el 20 tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se puedan obtener de acuerdo con la invención, se pueden separar de una manera conocida por los expertos en este campo en los isómeros individuales; los diaestereoisómeros se 25 pueden separar, por ejemplo, mediante división entre mezclas polifásicas de solventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o mediante, por ejemplo, cromatografía de líquidos a presión media sobre una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diaestereoisómeros que se pueda obtener de esta manera, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

30 Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

35 Los términos utilizados en la presente tienen su significado ordinario para aquéllos con experiencia en la materia a menos que se definan de otra manera. Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en la presente:

DAST	trifluoruro de (dietil-amino)-azufre
DCM	dicloro-metano

DIAD	azodicarboxilato de di-isopropilo
DIEA	di-isopropil-etil-amina
DMA	dimetil-acetamida
DMAP	4-dimetil-amino-piridina
DME	1,2-dimetoxi-etano
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamida
DPPF	1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HOAT	hidroxi-aza-benzotriazol
HOBt	hidroxi-benzotriazol
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
MeCN	acetonitrilo
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MeOH	metanol
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaCl	cloruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromo-succinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
Pd ₂ (dba) ₃	tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0)

Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	aducto de dicloro-(1,2-bis-(difenil-fosfino)-etano)-paladio(II) – diclorometano
RT o rt	temperatura ambiente
TBDMSCl	cloruro de terbutil-dimetil-sililo
TEA	trietil-amina
THF	tetrahidrofurano

Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia.

El análisis espectrométrico de masas se llevó a cabo en instrumentos de LCMS: Waters System (Acuity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Acuity HSS C18 1.8 micras, 2.1 x 50 milímetros; gradiente: del 5 al 95 % de acetonitrilo en agua con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 % durante un período de 1.8 minutos; velocidad de flujo de 1.2 mililitros/minuto; intervalo de peso molecular de 200 a 1500; voltaje del cono de 20 V; temperatura de la columna de 50°C). Todas las masas se reportaron as aquéllas de los iones progenitores protonados.

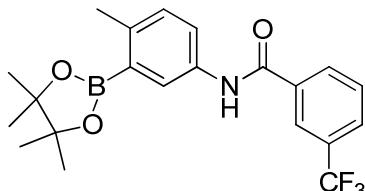
El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se llevó a cabo sobre algunos de los compuestos con un Varian 400 MHz NMR (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue ya sea TMS o el cambio químico conocido del solvente.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl, 4^a Edición 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo en vista de los siguientes ejemplos.

Los compuestos de la invención se pueden preparar empleando los métodos conocidos en la técnica, junto con los métodos que se dan a conocer en la presente, empezando con los materiales conocidos.

La síntesis de ciertos intermediarios se ilustra en la presente, seguida por descripción de la síntesis de los Ejemplos de los compuestos de Fórmula (I).

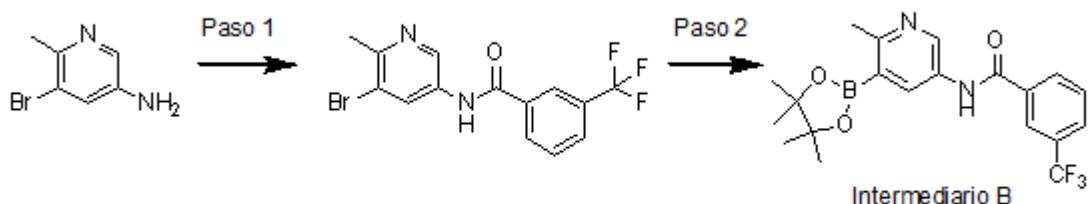
Síntesis de N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-3-(trifluoro-metil)-benzamida



Intermediario A

5 A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina (1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (THF) (0.1 M) a 0°C, se le agregó cloruro de 3-trifluoro-metil-benzoílo (1.0 equivalentes), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró y se secó al vacío, para dar la N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-3-(trifluoro-metil)-benzamida como un sólido de color bronce en un 96 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 406.2, Rt = 1.24 minutos.

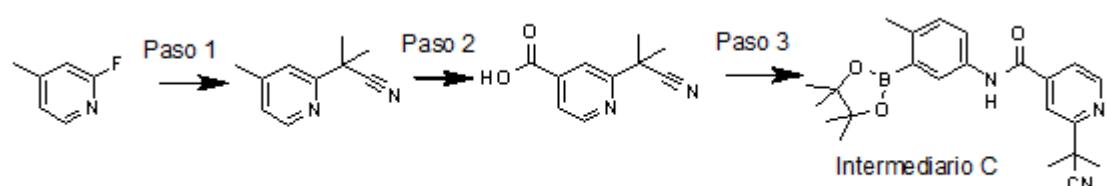
Síntesis de N-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-3-(trifluoro-metil)-benzamida



10 Paso 1: A una solución 0.4 M de 5-bromo-6-metil-piridin-3-amina (1.00 equivalentes) en dicloro-metano (DCM), se le agregaron DIEA (1.00 equivalentes), y cloruro de 3-(trifluoro-metil)-benzoílo (1.00 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar la N-(5-bromo-6-metil-piridin-3-il)-3-(trifluoro-metil)-benzamida como un sólido grisáceo en un 98 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 359.0/361.0, Rt = 0.86 minutos.

15 Paso 2: A una solución 0.27 M de N-(5-bromo-6-metil-piridin-3-il)-3-(trifluoromethyl)-benzamida (1.00 equivalentes) en 1,4-dioxano se le agregaron bis-(pinacolato)-diboro (1.50 equivalentes), acetato de potasio (2.00 equivalentes), y aducto de PdCl₂ (dppf).CH₂Cl₂ (0.10 equivalentes). La reacción se irradió a 120°C durante 20 minutos, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, para dar la N-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-3-(trifluoromethyl)-benzamida como un sólido pegajoso color café oscuro en un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 325.0, Rt = 0.59 minutos.

Síntesis de 2-(2-ciano-propan-2-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isonicotinamida



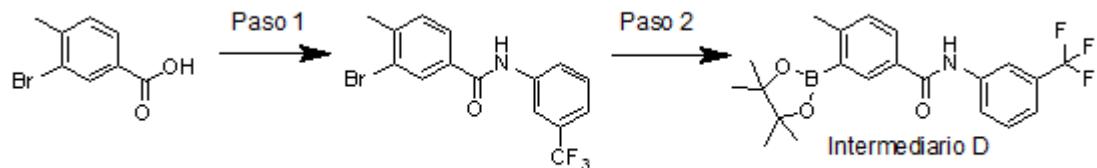
25 Paso 1: A una mezcla de 2-fluoro-4-metil-piridina (1.0 equivalentes) e isobutironitrilo (4.0 equivalentes), se le canuló KHMDS (1.2 equivalentes) en tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas, en cuyo tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con NH₄Cl (acuoso), se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El material crudo se utilizó en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 161.1, Rt = 0.48 minutos.

30 Paso 2: A una solución de 2-metil-2-(4-metil-piridin-2-il)-propano-nitrilo (1.0 equivalentes) en agua (0.38 M), se le agregó permanganato de potasio (6.0 equivalentes). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se acidificó con HCl 2M a un pH de 4, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La LC-MS mostró que el sólido amarillo crudo todavía contenía el 15 % del diácido. El producto crudo se volvió a disolver en EtOAc, y se lavó con agua ácida (pH de 4). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, para proporcionar un sólido grisáceo. No quedó nada del diácido. Se utilizó como estaba en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 191.0, Rt = 0.53 minutos.

35 Paso 3: Se agregó EDC (1.3 equivalentes) a una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina (1.0 equivalentes), ácido 2-(2-ciano-propan-2-il)-isonicotínico (1.2 equivalentes), y HOAt (1.3 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.19 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3

5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron en secuencia con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar la 2-(2-ciano-propan-2-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isonicotinamida en un 97 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 406.2, Rt = 1.10 minutos.

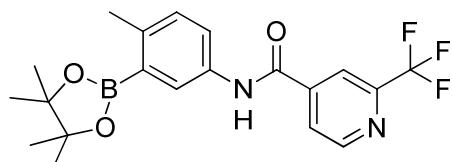
Síntesis de N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-3-(trifluoro-metil)-benzamida



10 Paso 1: A una solución de ácido 3-bromo-4-metil-benzoico (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.2M), se le agregaron EDC (1.0 equivalentes), y HOBr (1.0 equivalentes), seguidos por 3-trifluoro-metil-anilina (1.0 equivalentes), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio, y se concentró al vacío. El producto crudo concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con el 0 al 100 % de acetato de etilo en heptanos, para dar la 3-bromo-4-metil-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-benzamida en un 83 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 358/360, Rt = 1.1 minutos.

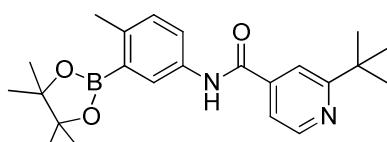
15 Paso 2: A la 3-bromo-4-metil-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-benzamida (1.0 equivalentes), en un frasco para microondas equipado con una barra de agitación, se le agregó dioxano (0.5M), se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3 equivalentes), y acetato de potasio (6 equivalentes), y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. A esto se le agregó aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0.1 equivalentes), y el frasco se selló y se calentó a 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el papel filtro se lavó con dicloro-metano (DCM) y el filtrado se concentró al vacío. Se cargó entonces sobre Celite, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con el 0 al 100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar la N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-3-(trifluoro-metil)-benzamida en un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 406.2, Rt = 1.2 minutos.

Síntesis de N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-2-(trifluoro-metil)-isonicotinamida



25 A una mezcla de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina (1.0 equivalentes), y ácido 3-(trifluoro-metil)-benzoico (1.1 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.27 M), se le agregaron HOAt (1.3 equivalentes), y EDC (1.3 equivalentes). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y entonces se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó en secuencia con hidróxido de sodio acuoso 1 M y salmuera, y entonces se secó sobre sulfato de sodio. La solución se concentró y se secó al vacío, para dar la N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-2-(trifluoro-metil)-isonicotinamida en un 91 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 407.1, Rt = 1.13 minutos.

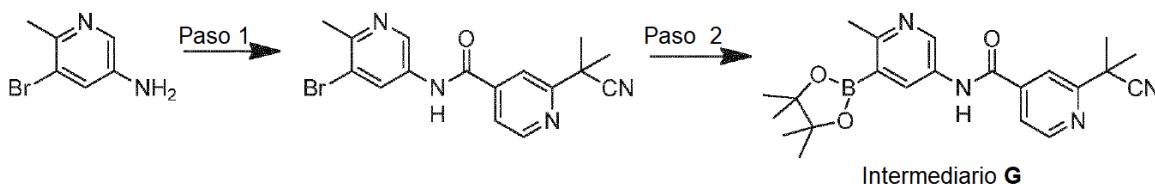
35 2-(terbutil)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isonicotinamida



Intermediario F

Una solución de ácido 5-amino-2-metil-fenil-borónico, pinacol-éster (1.0 equivalentes), ácido 2-(terbutil)-isonicotínico (1.0 equivalentes), EDC (1.0 equivalentes), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.380 gramos, 1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.3 M), se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc y agua, la capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar la 2-(terbutil)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-isonicotinamida como un sólido blanco en un 91 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 395.1, Rt = 0.71 minutos.

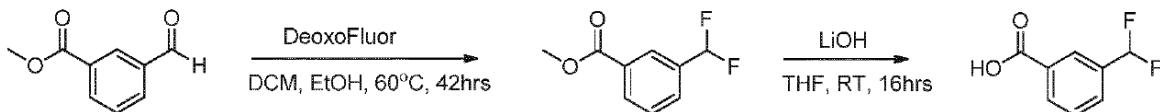
Síntesis de 2-(2-ciano-propan-2-il)-N-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-isonicotinamida



Paso 1: Se agregó EDC (1.3 equivalentes) a una solución de 5-bromo-6-metil-piridin-3-amina (1.05 equivalentes), ácido 2-(2-ciano-propan-2-il)-isonicotínico (1.0 equivalentes), y HOAt (1.3 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.17 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron en secuencia con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante ISCO (50 % de EtOAc/Heptano). Las fracciones combinadas todavía contenían un 17 % de 5-bromo-6-metil-piridin-3-amina. Se agregaron ácido 2-(2-ciano-propan-2-il)-isonicotínico (0.3 equivalentes), EDC (0.3 equivalentes), y HOAt (0.3 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.17 M). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron en secuencia con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, para proporcionar la N-(5-bromo-6-metil-piridin-3-il)-2-(2-ciano-propan-2-il)-isonicotinamida en un 71 % en tres pasos. LCMS (*m/z*) (M+H) = 359.0, Rt = 0.73 minutos.

Paso 2: A una solución de N-(5-bromo-6-metil-piridin-3-il)-2-(2-ciano-propan-2-il)-isonicotinamida (1.0 equivalentes) en dioxano (0.18 M), se le agregaron acetato de potasio (5.0 equivalentes), y 4,4,4',4',5,5,5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.5 equivalentes). La solución se desgasificó con nitrógeno, y se agregó Pd(dppf)Cl₂-DCM. La reacción entonces se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo entonces se tituló en hexano. Se filtró, y el sólido se recolectó para proporcionar la 2-(2-ciano-propan-2-il)-N-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il)-isonicotinamida en un 82 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 325.1, Rt = 0.49 minutos. ¹H RMN (400 MHz, *<CDCl₃>*) δ ppm 1.27 (s, 6 H), 1.32 - 1.40 (m, 12 H), 1.82 (s, 6 H), 2.75 (s, 3 H), 7.69 (d, *J* = 3.91 Hz, 1 H), 7.86 - 7.95 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.28 (br. s., 1 H), 8.79 (d, *J* = 5.09 Hz, 1 H), 8.89 (br. s., 1 H).

Síntesis de ácido 3-(difluoro-metil)-benzoico

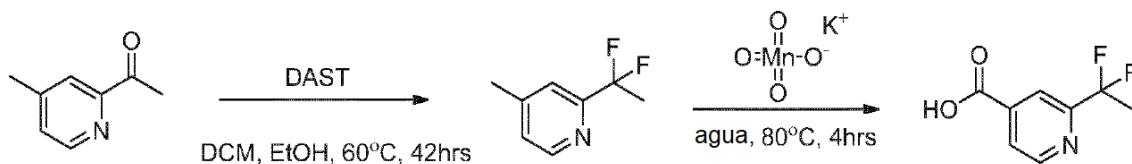


Paso 1: En un frasco de alta presión, a una solución de 3-formil-benzoato de metilo (1 equivalente) en diclorometano (DCM) / EtOH (867:1, 0.40 M), se le agregó DeoxoFluor (2.0 equivalentes). La reacción se purgó con N₂, el recipiente se selló y se calentó a 60°C. Después de 18 horas de agitación, se agregó DeoxoFluor adicional (2.0 equivalentes), y se dejó agitándose durante 42 horas. La reacción fue seguida por TLC (25 % de EtOAc en heptanos). La reacción se dividió entre salmuera y EtOAc. La capa acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (3 veces), y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El material crudo se purificó por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos y un gradiente del 0 al 25 % de acetato de etilo. Se aisló el 3-(difluoro-metil)-benzoato de metilo como un aceite amarillo en un 62 % de rendimiento. ¹H RMN (400

MHz, $\langle CDCl_3 \rangle$) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 6.53 - 6.84 (m, 1 H) 7.54 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.71 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 8.15 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H).

Paso 2: A una solución de 3-(difluoro-metil)-benzoato de metilo (1 equivalente) en tetrahidrofurano (THF) (0.25M), se le agregó LiOH 1M (2.5 equivalentes), y se dejó agitándose a temperatura ambiente. Después de la adición inicial de LiOH, la solución cambió desde transparente hasta un color naranja quemado, y después de 2 horas, la solución se hizo de un color amarillo claro. La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se removieron al vacío, y la fase acuosa se acidificó hasta aproximadamente un pH de 3. Se formó un precipitado blanco, se filtró, y se secó. Se aisló el ácido 3-(difluoro-metil)-benzoico en un 78 % de rendimiento. LCMS (m/z) (M+H) = 245.1, Rt = 0.73). 1 H RMN (400 MHz, $\langle dmso \rangle$) δ ppm 6.97 - 7.30 (m, 1 H) 7.63 - 7.71 (m, 1 H) 7.83 (d, J = 7.43 Hz, 1 H) 8.06 - 8.16 (m, 1 H).

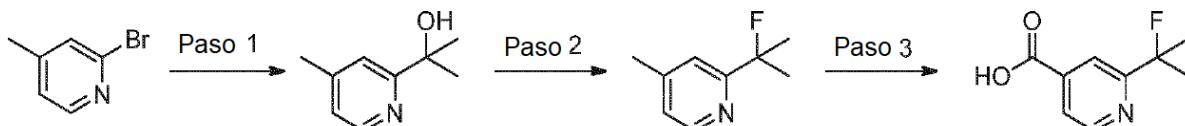
Síntesis de ácido 2-(1,1-difluoro-etil)-isonicotínico



Paso 1: En un frasco de alta presión cargado con una solución de 1-(4-metil-piridin-2-il)-etanona (1.0 equivalentes), y EtOH (0.1 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) (2.0M), se agregó DAST (2.5 equivalentes). La reacción se calentó hasta 30°C, y se calentó durante 48 horas. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (MH^+ -157.9, Rt = 0.54 minutos). La reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se apagó con $NaHCO_3$ lentamente a 0°C. Las fases se separaron, y la capa acuosa se lavó con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El material crudo se purificó por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos y un gradiente del 0 al 100 % de acetato de etilo. Se aisló la 2-(1,1-difluoro-etil)-4-metil-piridina en un 27 % de rendimiento. LCMS (m/z) (M+H) = 157.9, Rt = 0.54.

Paso 2: A una solución de 2-(1,1-difluoro-etil)-4-metil-piridina (1 equivalente) en agua (2.0 M), se le agregó $KMnO_4$ (3.0 equivalentes), y se calentó a 80°C durante 4 horas. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (MH^+ -188.0, Rt = 0.52 minutos). La reacción se acidificó a un pH de 3 con HCl 1M. El precipitado blanco se filtró y se secó. Se aisló el ácido 2-(1,1-difluoro-etil)-isonicotínico en un 12 % de rendimiento. LCMS (m/z) (M+H) = 188.0, Rt = 0.52). 1 H RMN (400 MHz, $\langle cd3od \rangle$) δ ppm 2.01 (t, J = 18.78 Hz, 3 H) 8.00 (d, J = 4.70 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.80 (d, J = 5.09 Hz, 1 H).

Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-propan-2-il)-isonicotínico



Paso 1: A una solución de 2-bromo-4-metil-piridina (1.0 equivalentes) en tolueno (0.3 M) a -78°C, se le agregó lentamente n -BuLi (1.15 equivalentes), y la mezcla se dejó agitándose durante 45 minutos. Entonces se agregó acetona (3 equivalentes), y la reacción se dejó calentar hasta 25°C durante 30 minutos, la reacción se apagó con cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo crudo se purificó por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos y un gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo. Se aisló el 2-(4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ol como un aceite amarillo pálido en un 72 % de rendimiento. LCMS (m/z) (M+H) = 151.9, Rt = 0.28 minutos.

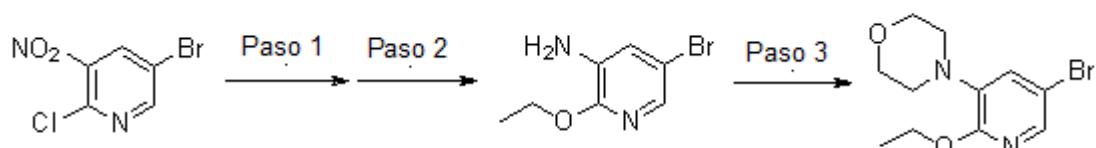
Paso 2: A una solución de 2-(4-metil-piridin-2-il)-propan-2-ol (1.0 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) (0.2 M) a -78°C, se le agregó DAST (1.4 equivalentes). La reacción se dejó calentar hasta 0°C durante 30 minutos, y entonces se apagó lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo dos veces con dicloro-metano (DCM). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo crudo se purificó por medio de cromatografía

por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con pentano y un gradiente del 0 al 20 % de dietil-éter. Se aisló la 2-(2-fluoro-propan-2-il)-4-metil-piridina como un aceite amarillo pálido en un 61 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 153.9, Rt = 0.32 minutos.

5 Paso 3: A una solución de 2-(2-fluoro-propan-2-il)-4-metil-piridina (1.0 equivalentes) en agua (0.2 M), se le agregó KMnO₄ (3.0 equivalentes), y la reacción se calentó a 80°C durante 1.5 horas. Se agregó más KMnO₄ (1.5 equivalentes), y la reacción se calentó a 80°C durante 1.5 horas adicionales. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se acidificó a un pH de 3 con HCl 1M, y entonces se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. Se aisló el ácido 2-(2-fluoro-propan-2-il)-isonicotínico como un sólido blanco en un 43 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 184.0, Rt = 0.45. ¹H RMN (400 MHz, *<dmso>*) δ ppm 1.65 (s, 3 H) 1.70 (s, 3 H) 7.76 (dd, *J* = 5.09, 1.57 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.75 (d, *J* = 5.09 Hz, 1 H)

10

Síntesis de 4-(5-bromo-2-etoxy-piridin-3-il)-morfolina



15 Paso 1: A una solución de 5-bromo-2-cloro-3-nitro-piridina (1.0 equivalentes) en EtOH (0.25 M) a 25°C, se le agregó etóxido de sodio (solución al 21 % en peso en EtOH, 1.2 equivalentes), y la mezcla se calentó a 75°C durante 1 hora. La reacción se vertió sobre una mezcla de 1:1 de ácido cítrico 1 M y agua, y el etanol se removió mediante concentración. El residuo se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. Se aisló la 5-bromo-2-etoxy-3-nitro-piridina como un aceite color café, que se utilizó sin mayor purificación. LCMS (*m/z*) (M+H) = 246.8/248.8, Rt = 0.95 minutos.

20

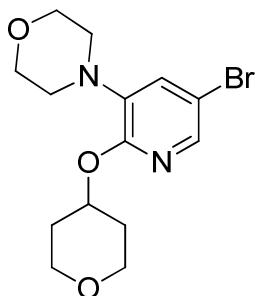
25 Paso 2: A una solución de 5-bromo-2-etoxy-3-nitro-piridina (1.0 equivalentes) en metanol (MeOH) y dicloro-metano (DCM) (1:10; 0.3 M) a 25°C, se le agregaron zinc (5.5 equivalentes), y cloruro de amonio (5 equivalentes), y la mezcla se calentó a 75°C, y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró a través de un tapón corto de Celite, lavando con dicloro-metano (DCM), y entonces se concentró. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y entonces se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se purificó por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos y un gradiente del 0 al 50 % de acetato de etilo. Se aisló la 5-bromo-2-etoxy-piridin-3-amina como un sólido color café en un 79 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 216.9/218.9, Rt = 0.75 minutos.

30

35 Paso 3: A una solución de 5-bromo-2-etoxy-piridin-3-amina (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 M) a 0°C, se le agregó lentamente NaH (1.5 equivalentes), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos, seguido por la adición de bis-(2-bromo-ethyl)-éter (4 equivalentes). La mezcla se calentó a 90°C, y se agitó durante 48 horas. La mezcla se vertió sobre agua helada, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo crudo se purificó por medio de cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos y un gradiente del 0 al 25 % de acetona. Se aisló la 4-(5-bromo-2-etoxy-piridin-3-il)-morfolina como un sólido color naranja en un 76 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 286.9/288.9, Rt = 0.93 minutos.

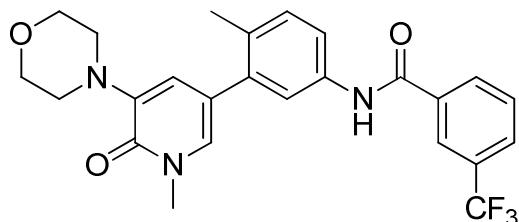
40

Síntesis de 4-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-oxi)-piridin-3-il)-morfolina



- A una solución de 4-hidroxi-tetrahidro-pirano (2 equivalentes) en dioxano (0.2 M) a 25°C, se le agregó NaH (2.1 equivalentes), y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó entonces 4-(5-bromo-2-fluoro-piridin-3-il)-morpholina (1.0 equivalentes), y la reacción se calentó a 105°C, y se agitó durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió sobre agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con heptano y un gradiente del 50 al 100 % de acetato de etilo. Se aisló la 4-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-oxi)-piridin-3-il)-morpholina como un aceite amarillo claro en un 83 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 343.0/344.9, Rt = 0.86 minutos.

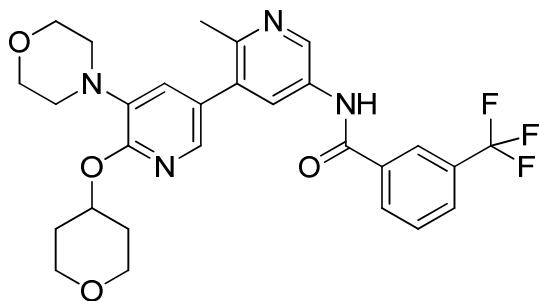
Ejemplo de referencia 117: Síntesis de N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolin-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3-(trifluoro-metil)-benzamida



- A una solución de 5-bromo-1-metil-3-morfolin-piridin-2(1H)-ona (1.0 equivalentes), y el Intermediario A (1.2 equivalentes) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0.08 M), se le agregó aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0.1 equivalentes), en un frasco para microondas equipado con una barra de agitación. La reacción se calentó a 120°C durante 10 minutos en el reactor de microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó por medio de HPLC de preparación en fase inversa. Después de la liofilización de las fracciones puras, se aisló la N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolin-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3-(trifluoro-metil)-benzamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) en un 11 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 472.2, Rt = 0.87 minutos. ¹H RMN (400 MHz, *<cd3od*) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 3.13 - 3.21 (m, 4 H) 3.64 (s, 3 H) 3.81 - 3.92 (m, 4 H) 7.01 (d, *J* = 2.35 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J* = 8.61 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J* = 2.35 Hz, 1 H) 7.57 (dd, *J* = 8.22, 1.96 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J* = 1.96 Hz, 1 H) 7.69 - 7.77 (m, 1 H) 7.89 (d, *J* = 7.83 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J* = 7.43 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H).

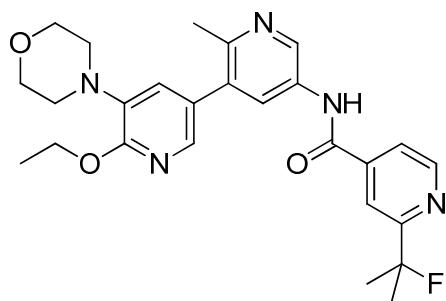
El compuesto enlistado a continuación se preparó mediante métodos similares a aquéllos descritos para la preparación del Ejemplo 117 utilizando el haluro de arilo correspondiente y los intermedios (A-G).

Ejemplo 131: N-(2-metil-5'-morfolin-6'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluoro-metil)-benzamida



5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.77 - 1.91 (m, 2 H) 2.06 - 2.20 (m, 2 H) 2.71 (s, 3 H) 3.12 - 3.22 (m, 4 H) 3.67 (ddd, J = 11.59, 8.22, 3.28 Hz, 2 H) 3.81 - 3.91 (m, 4 H) 3.92 - 4.03 (m, 2 H) 5.45 (tt, J = 7.92, 3.91 Hz, 1 H) 7.33 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 1 H) 7.87 (d, J = 2.15 Hz, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 1 H) 8.29 (d, J = 7.87 Hz, 1 H) 8.35 (d, J = 1.22 Hz, 1 H) 8.50 (d, J = 2.30 Hz, 1 H) 9.40 (d, J = 2.40 Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 543.1, Rt = 0.80 minutos.

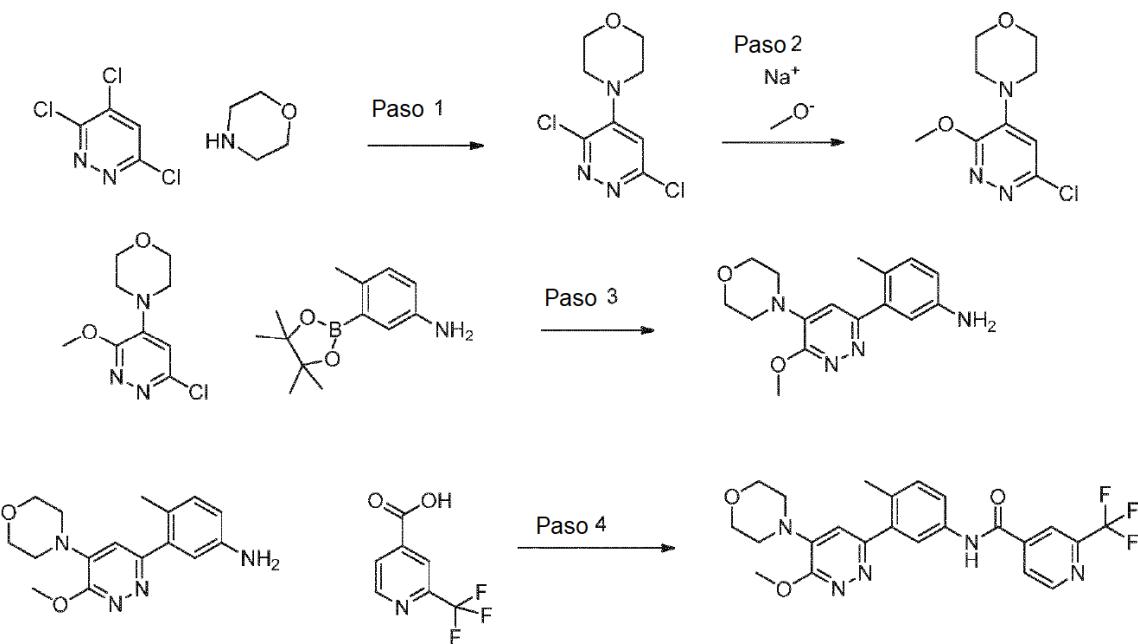
Ejemplo 253: N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morpholin-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoro-propan-2-il)-isonicotinamida



10 Paso 1: A una solución de 4-(5-bromo-2-etoxi-piridin-3-il)-morpholina (1.0 equivalentes), y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-amina (1.7 equivalentes) en DME (0.3 M), y carbonato de sodio (solución acuosa 2M, 3.0 equivalentes), se le agregó aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dpf})$ -DCM (0.02 equivalentes), y la solución se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla enfriada se vertió en agua helada, y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron. La mezcla se adsorbió sobre Celite, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, del 0 al 70 % de acetato de etilo en heptanos). Las fracciones puras se concentraron, para dar la 6'-etoxi-2-metil-5'-morpholin-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un sólido amarillo pálido en un 78 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.47 (t, J = 7.04 Hz, 3 H) 3.08 - 3.19 (m, 4 H) 3.49 (s, 3 H) 3.64 (br. s., 2 H) 3.84 - 3.96 (m, 4 H) 4.48 (q, J = 7.04 Hz, 2 H) 6.86 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 7.01 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.73 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.03 (d, J = 2.35 Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 315.1, Rt = 0.50 minutos.

15 Paso 2: A una solución de ácido 2-(2-fluoro-propan-2-il)-isonicotínico (1.3 equivalentes), 6'-etoxi-2-metil-5'-morpholin-[3,3'-bipiridin]-5-amina (1.0 equivalentes), y N-etyl-N-isopropil-propan-2-amina (2.5 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) (0.12 M), se le agregó 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfano (1.3 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se diluyó 20 con dicloro-metano (DCM), y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, la fase orgánica se concentró hasta la sequedad, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, del 0 al 8 % de metanol (MeOH) en acetato de etilo), para dar la N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morpholin-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoro-propan-2-il)-isonicotinamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.48 (t, J = 7.04 Hz, 3 H) 1.71 - 1.77 (m, 6 H) 2.51 (s, 3 H) 3.09 - 3.21 (m, 4 H) 3.85 - 3.96 (m, 4 H) 4.49 (q, J = 7.04 Hz, 2 H) 7.05 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J = 5.09, 1.57 Hz, 1 H) 7.78 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.13 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.64 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.73 (d, J = 4.70 Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 480.3, Rt = 0.68 minutos.

Ejemplo de referencia 547: N-(3-(6-metoxi-5-morpholin-piridazin-3-il)-4-metil-fenil)-2-(trifluoro-metil)-isonicotinamida



Paso 1: A un matraz que contenía 3,4,6-tricloro-piridazina (1.0 equivalentes) en EtOH (1.3 M), se le agregó morfolina (2.3 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Apareció un precipitado, el cual se removió mediante filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua, y se agitó durante unos cuantos minutos para remover las sales. Después de la filtración, el sólido se secó al vacío, dando la 4-(3,6-dicloro-piridazin-4-il)-morpholina en un 86 % de rendimiento, la cual se utilizó tal como estaba en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, Rt = 0.57 minutos.

5 Paso 2: Se agregó metóxido de sodio (2.0 equivalentes) en porciones a un matraz que contenía 4-(3,6-dicloro-piridazin-4-il)-morpholina (1.0 equivalentes) en metanol (MeOH) (0.43 M), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se dividió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se concentraron hasta la sequedad, y el residuo se disolvió en diclorometano (DCM), y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando del 0 al 60 % de EtOAc en heptano. Se obtuvo la 4-(6-cloro-3-metoxi-piridazin-4-il)-morpholina deseada en un 71 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 230, Rt = 0.44 minutos.

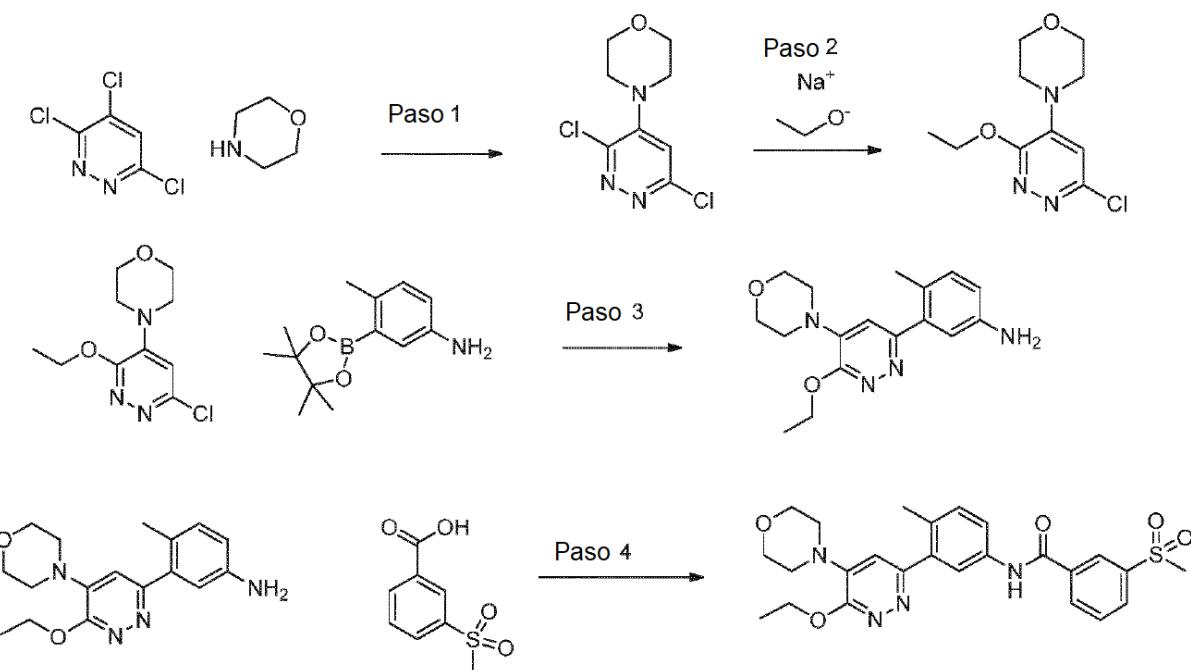
10 Paso 3: A una solución de 4-(6-cloro-3-metoxi-piridazin-4-il)-morpholina (1.0 equivalentes), y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina (1.0 equivalentes) en DME (0.12 M), se le agregó Na₂CO₃ (3.0 equivalentes), y el sistema se inundó con nitrógeno. Se agregó aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.05 equivalentes) a la mezcla de reacción, y el sistema se inundó una vez más con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un baño a 110°C, durante la noche. El producto crudo se dividió en H₂O/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó utilizando un sistema en fase inversa del 0 al 40 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta que quedó un volumen pequeño del solvente, y se extrajo tres veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron, para dar la 3-(6-metoxi-5-morfolin-piridazin-3-il)-4-metil-anilina en un 78 % de rendimiento.

15 Paso 4: Se agregó DIEA (3.0 equivalentes) a una solución de 3-(6-metoxi-5-morfolin-piridazin-3-il)-4-metil-anilina (1.0 equivalentes), ácido 2-(trifluorometil)-isonicotínico (1.0 equivalentes), y HATU (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.07 M), y la mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se concentraron hasta la sequedad y el producto crudo se purificó mediante HPLC, dando la N-(3-(6-metoxi-5-morfolin-piridazin-3-il)-4-metil-fenil)-2-(trifluorometil)-isonicotinamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) en un 33 % de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, *<dmso>*) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 3.74 (br. s., 8 H) 4.07 (s, 3 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.44 (d, *J* = 8.61 Hz, 1 H) 7.80 (dd, *J* = 8.22, 1.96 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.18 (d, *J* = 5.09 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.99 (d, *J* = 5.09 Hz, 1 H) 10.84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474, Rt = 0.70 minutos.

20 LCMS (*m/z*) (M+H) = 301, Rt = 0.38 minutos.

25 Paso 5: Se agregó DIEA (3.0 equivalentes) a una solución de 3-(6-metoxi-5-morfolin-piridazin-3-il)-4-metil-anilina (1.0 equivalentes), ácido 2-(trifluorometil)-isonicotínico (1.0 equivalentes), y HATU (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.07 M), y la mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se concentraron hasta la sequedad y el producto crudo se purificó mediante HPLC, dando la N-(3-(6-metoxi-5-morfolin-piridazin-3-il)-4-metil-fenil)-2-(trifluorometil)-isonicotinamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) en un 33 % de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, *<dmso>*) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 3.74 (br. s., 8 H) 4.07 (s, 3 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.44 (d, *J* = 8.61 Hz, 1 H) 7.80 (dd, *J* = 8.22, 1.96 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.18 (d, *J* = 5.09 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.99 (d, *J* = 5.09 Hz, 1 H) 10.84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474, Rt = 0.70 minutos.

30 Ejemplo de referencia 559: N-(3-(6-etoxy-5-morfolin-piridazin-3-il)-4-metil-fenil)-3-(metil-sulfonil)-benzamida



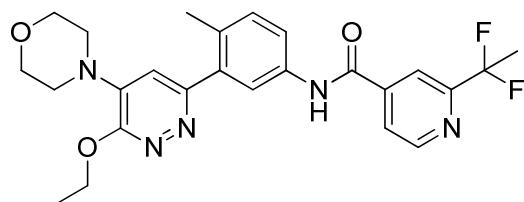
Paso 1: A un matraz que contenía 3,4,6-tricloro-piridazina (1.0 equivalentes) en EtOH (1.3 M), se le agregó morfolina (2.3 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Apareció un precipitado, el cual se removió mediante filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua, y se agitó durante unos cuantos minutos para remover las sales. Después de la filtración, el sólido se secó al vacío dando la 4-(3,6-dicloro-piridin-4-il)-morpholina en un 86 % de rendimiento, la cual se utilizó tal como estaba en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 234/236, Rt = 0.57 minutos.

Paso 2: A un matraz que contenía 4-(3,6-dicloro-piridin-4-il)-morpholina (1.0 equivalentes) en EtOH (0.23 M), se le agregó etóxido de sodio al 21 % en etanol (1.4 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se dividió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se concentró hasta la sequedad, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó sobre una columna de gel de sílice utilizando del 0 al 40 % de EtOAc en heptano. Se obtuvo la 4-(6-cloro-3-ethoxy-piridin-4-il)-morpholina deseada en un 48 % de rendimiento. LCMS (m/z) (M+H) = 246, Rt = 0.36 minutos.

Paso 3: A una solución de 4-(6-cloro-3-ethoxy-piridin-4-il)-morpholina (1.0 equivalentes), y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-anilina (1.0 equivalentes) en DME (0.11 M), se le agregó Na₂CO₃ (2M, 3.0 equivalentes), y el sistema se inundó con nitrógeno. Se agregó aducto de PdCl₂(dpff).CH₂Cl₂ (0.05 equivalentes) a la mezcla de reacción, y el sistema se inundó una vez más con nitrógeno. El matraz de la reacción se calentó en un baño a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en H₂O/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó utilizando un sistema en fase inversa del 0 al 40 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta que quedó un volumen pequeño del solvente, y se extrajo tres veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron, para dar la 3-(6-ethoxy-5-morfolin-piridin-3-il)-4-metil-anilina en un 62 % de rendimiento. LCMS (m/z) (M+H) = 315, Rt = 0.44 minutos.

Paso 4: Se agregó DIEA (3.0 equivalentes) a una solución de 3-(6-ethoxy-5-morfolin-piridin-3-il)-4-metil-anilina (1.0 equivalentes), ácido 3-(methylsulfonyl)-benzoico (1.0 equivalentes), y HATU (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.07 M), y la mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua, y se extrajo tres veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se concentraron hasta la sequedad y el producto crudo se purificó mediante HPLC, dando la N-(3-(6-ethoxy-5-morfolin-piridin-3-il)-4-metil-fenil)-3-(methylsulfonyl)-benzamida como la sal de ácido trifluoroacético (TFA) en un 53 % de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, ¹dms) δ ppm 1.43 (d, J = 3.52 Hz, 3 H) 2.26 (br. s., 4 H) 3.63 - 3.91 (m, 8 H) 4.36 - 4.57 (m, 2 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.43 (d, J = 6.26 Hz, 1 H) 7.75 - 7.87 (m, 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.14 (d, J = 6.65 Hz, 1 H) 8.27 (d, J = 6.65 Hz, 1 H) 8.46 (br. s., 1 H) 10.69 (br. s., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 497, Rt = 0.66 minutos.

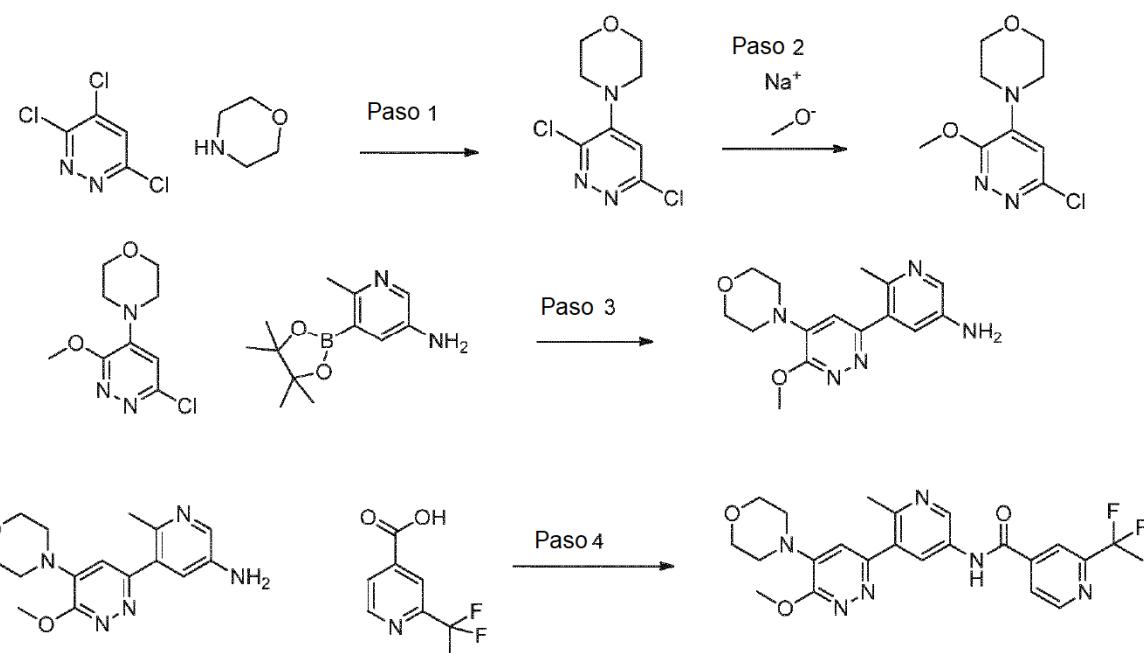
Ejemplo 565: Síntesis de 2-(1,1-difluoro-ethyl)-N-(3-(6-ethoxy-5-morfolin-piridin-3-il)-4-metil-fenil)-isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.43 (t, $J = 7.04$ Hz, 1 H) 2.04 (t, $J = 19.17$ Hz, 1 H) 2.26 (s, 1 H) 3.74 (d, $J = 2.35$ Hz, 2 H) 4.48 (d, $J = 7.04$ Hz, 1 H) 7.19 - 7.35 (m, 1 H) 7.42 (d, $J = 8.22$ Hz, 2 H) 7.80 (dd, $J = 8.22$, 1.96 Hz, 2 H) 7.91 (br. s., 2 H) 8.01 (d, $J = 4.70$ Hz, 2 H) 8.17 (s, 2 H) 8.80 - 9.01 (m, 2 H) 10.65 - 10.87 (m, 2 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 484.2, Rt = 0.76 minutos.

5

Ejemplo de referencia 603: 2-(1,1-difluoro-ethyl)-N-(5-(6-metoxi-5-morfolin-piridazin-3-il)-6-metil-piridin-3-il)-isonicotinamida



10 **Paso 1:** A un matraz que contenía 3,4,6-tricloro-piridazina (1.0 equivalentes) en EtOH (1.3 M), se le agregó morfolina (2.3 equivalentes), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Apareció un precipitado, el cual se removió mediante filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua, y se agitó durante unos cuantos minutos para remover las sales. Después de la filtración, el sólido se secó al vacío dando la 4-(3,6-dicloro-piridazin-4-il)-morpholina en un 86 % de rendimiento, la cual se utilizó tal como estaba en el siguiente paso. LCMS (m/z) ($M+H$) = 234/236, Rt = 0.57 minutos.

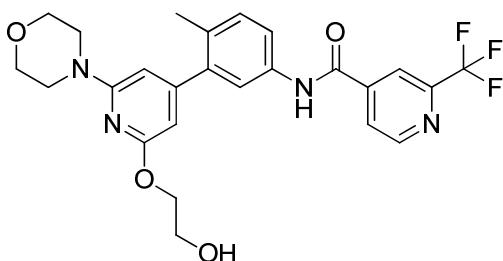
15 **Paso 2:** Se agregó metóxido de sodio (2.0 equivalentes) en porciones a un matraz que contenía 4-(3,6-dicloro-piridazin-4-il)-morpholina (1.0 equivalentes) en metanol (MeOH) (0.43 M), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se dividió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se concentraron hasta la sequedad, y el residuo se disolvió en diclorometano (DCM), y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó sobre una columna de gel de sílice, utilizando del 0 al 60 % de EtOAc en heptano. Se obtuvo la 4-(6-cloro-3-metoxi-piridazin-4-il)-morpholina deseada en un 71 % de rendimiento. LCMS (m/z) ($M+H$) = 230, Rt = 0.44 minutos.

25 **Paso 3:** A una solución de 4-(6-cloro-3-metoxi-piridazin-4-il)-morpholina (1.0 equivalentes), y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-piridin-3-amina (1.0 equivalentes) en DME (0.08 M), se le agregó Na_2CO_3 (2M, 3.0 equivalentes), y el sistema se inundó con nitrógeno. Se agregó aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.1 equivalentes) a la mezcla de reacción, y el sistema se inundó una vez más con nitrógeno. El frasco de reacción se tapó y se calentó en un baño durante 4 horas a 120°C. El producto crudo se dividió en H_2O /EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice utilizando dicloro-metano (DCM) hasta metanol (MeOH) al 5 % en dicloro-metano (DCM), para dar la 5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metil-piridin-3-amina en un 54 %

de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 317, Rt = 0.38 minutos.

Paso 4: Se agregó DIEA (3.0 equivalentes) a una solución de 5-(6-metoxi-5-morfolin-piridazin-3-il)-6-metil-piridin-3-amina (1.0 equivalentes), ácido 2-(1,1-difluoro-ethyl)-isonicotínico (1.0 equivalentes), y HATU (1.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.07 M), y la mezcla se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua, y el precipitado se filtró. El sólido se purificó mediante HPLC, dando la 2-(1,1-difluoro-ethyl)-N-(5-(6-metoxi-5-morfolin-piridazin-3-il)-6-metil-piridin-3-il)-isonicotinamida como la sal de ácido trifluoro-acético (TFA) en un 30 % de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, *<dmso>*) δ ppm 2.04 (t, *J* = 19.17 Hz, 3 H) 3.74 (s, 8 H) 4.08 (s, 3 H) 7.38 (s, 1 H) 8.04 (d, *J* = 4.70 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.35 (d, *J* = 1.96 Hz, 1 H) 8.83 -9.01 (m, 2 H) 10.91 -11.13 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471, Rt = 0.59 minutos.

Ejemplo 1156: N-(3-(2-(2-hidroxi-etoxy)-6-morfolin-piridin-4-il)-4-metil-fenil)-2-(trifluoro-metil)-isonicotinamida



Paso 1: La 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-piridina (1.0 equivalentes), 3-bromo-4-metil-anilina (1.04 equivalentes), y precatalizador Pd-Xphos (0.005 equivalentes), se agitaron en una solución de tetrahidrofurano (THF) (0.5 M), bajo nitrógeno. Se agregó fosfato de potasio (2.0 equivalentes, solución 0.5 M), y la mezcla se calentó a 35°C durante la noche. Despues de agitar durante la noche, se agregaron otros 0.005 equivalentes de catalizador, y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, del 0 al 100 % de acetato de etilo en heptanos), para dar la 3-(2,6-difluoro-piridin-4-il)-4-metil-anilina en un 64 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 220.9, Rt = 0.54 minutos.

Paso 2: A una solución de 3-(2,6-difluoro-piridin-4-il)-4-metil-anilina (1.0 equivalentes) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1 M), se le agregaron morfolina (3.0 equivalentes), y carbonato de potasio (2.0 equivalentes), para dar una suspensión amarilla. La mezcla se calentó a 40°C durante 3 horas y, después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó con agua y bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó, se filtró, y se concentró, para dar la 3-(2-fluoro-6-morfolin-piridin-4-il)-4-metil-anilina en un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 288.0, Rt = 0.60 minutos.

Paso 3: A una solución de 3-(2-fluoro-6-morfolin-piridin-4-il)-4-metil-anilina (1.0 equivalentes) en dioxano (0.2 M), se le agregó 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-etanol (2.0 equivalentes), para dar una solución color naranja. Se agregó cuidadosamente hidruro de sodio (dispersión al 60 %, 2.0 equivalentes), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces se calentó a 60°C durante 2 horas. En este punto, había aproximadamente el 75 % de conversión hasta el producto, de modo que la mezcla se calentó a 70°C durante otra hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, del 0 al 5 % de metanol (MeOH) en dicloro-metano (DCM), y entonces del 0 al 100 % de acetato de etilo en heptanos), para dar la 4-metil-3-(2-morfolin-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-etoxi)-piridin-4-il)-anilina en un 72 % de rendimiento. LCMS (*m/z*) (M+H) = 414.1, Rt = 0.73 minutos.

Paso 4: Una solución de 4-metil-3-(2-morfolin-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-etoxi)-piridin-4-il)-anilina (1.0 equivalentes), ácido 2-(trifluoro-metil)-isonicotínico (1.7 equivalentes), clorhidrato de N1-((etil-imino)-metilen)-N3,N3-dimetil-propan-1,3-diamina (1.7 equivalentes), hidrato de 3H-[1,2,3]-triazolo-[4,5-b]-piridin-3-ol (1.7 equivalentes), y base de Huenig (2.0 equivalentes) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.1 M), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó HCl (5.0 equivalentes, una solución acuosa 2.0 M), y la reacción se agitó durante 90 minutos, en cuyo punto, la LC/MS indicó una conversión de aproximadamente el 90 % hasta el producto. Se agregaron 2.5 equivalentes adicionales de HCl, y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua, y se agregó cuidadosamente bicarbonato de sodio sólido hasta que se alcanzó un pH = 5. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, del 0 al 100 % de acetato de etilo en heptanos), para dar la N-(3-(2-(2-hidroxi-etoxy)-6-morfolin-

piridin-4-il)-4-metil-fenil)-2-(trifluoro-metil)-isonicotinamida en un 81 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.93 – 8.86 (m, 1H), 8.31 – 8.26 (m, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 6.32 – 6.24 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 28.4, 0.9 Hz, 1H), 4.76 – 4.59 (m, 2H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.79 (ddd, J = 6.7, 4.0, 1.8 Hz, 4H), 3.51 (q, J = 4.8 Hz, 4H), 2.26 (d, J = 4.9 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 503.2 (MH⁺), Rt = 0.88 minutos.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los métodos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos. Los datos de inhibición de Raf proporcionados en la presente, se obtuvieron utilizando los siguientes procedimientos.

Ejemplo 1236. Actividad *in vitro* de determinación de Raf

10 Las enzimas Raf y el sustrato de proteína de MEK1 catalíticamente inactivo, se hicieron todos en la empresa empleando los métodos convencionales. El ADNc de CRAF se subclonó como la proteína de longitud completa, con las mutaciones activadoras Y340E e Y341E, en un vector de expresión de baculovirus para la expresión en células de insecto Sf9. El ADNc de h14-3-3 zeta se subclonó en un vector de expresión de baculovirus para la expresión en células de insecto Sf9. Las células Sf9 que co-expresaron ambas proteínas, 15 se lisaron y se sometieron a cromatografía en níquel inmovilizado, y se eluyeron con Imidazol. Se utilizó una segunda columna (columna de enlace de StreplI), y se eluyó con destiobiotina. Las marcas de proteína se removieron utilizando la enzima Prescission, y la proteína se purificó adicionalmente utilizando un paso de flujo atravesado para remover las marcas.

C-Raf TR se refiere a una proteína C-Raf truncada, un mutante de supresión Δ1-324.

20 C-Raf FL se refiere a la proteína C-Raf de longitud completa.

Se utiliza la MEK1 de longitud completa con una mutación del sitio de enlace de ATP K97R inactivadora como un sustrato de RAF. El ADNc de MEK1 se subclonó con una marca N-terminal (his)₆ en un vector para la expresión en *E. Coli*. El sustrato de MEK1 se purificó a partir del lisado de *E. Coli* mediante cromatografía de afinidad en níquel, seguida por intercambio de aniones. La preparación final de MEK1 se biotiniló (Pierce EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin), y se concentró.

Materiales de Ensayo

Regulador de ensayo: Tris 50 mM, pH de 7.5, MgCl₂ 15 mM, Albúmina de suero bovino (BSA) al 0.01 %, ditioeritritol 1 mM (DTT).

30 Regulador de detención: Ácido etilen-diamina-tetra-acético (EDTA) 60 mM, Tween[®] 20 al 0.01 %. b-Raf(V600E), activa.

Mek biotinilada, quinasa muerta.

Kit de detección Alpha Screen (disponible en PerkinElmer^{MR}, #6760617R).

Anti fosfo-MEK1/2 (disponible en Cell Signaling Technology, Inc. #9121).

Placas de ensayo de bajo volumen de 384 pozos (placas blancas Greiner[®]).

35 Condiciones de Ensayo

b-Raf(V600E) aproximadamente 4 pM.

c-Raf aproximadamente 4 nM.

Mek biotinilada, Cinasa muerta aproximadamente 10 nM.

ATP 10 μM para BRAF(V600E), y 1 μM para CRAF.

40 Tiempo de pre-incubación con los compuestos durante 60 minutos a temperatura ambiente.

Tiempo de reacción durante 1 o 3 horas a temperatura ambiente.

Protocolo de ensayo

45 Se combinaron Raf y Mek biotinilada, quinasa muerta, en concentraciones finales 2X en regulador de ensayo (Tris 50 mM, pH de 7.5, MgCl₂ 15 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.01 %, y DTT 1 mM), y se dosificaron 5 mililitros por pozo en las placas de ensayo (placas de ensayo blancas Greiner de 384 pozos #781207) que contenían 0.25 mililitros de 40X de un compuesto de prueba inhibidor de quinasa Raf diluido en un 100 % de sulfóxido de dimetilo (DMSO). La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente.

La reacción de actividad de quinasa Raf se inició mediante la adición de 5 mililitros por pozo de 2X ATP diluido en regulador de ensayo. Después de 3 horas (b-Raf(V600E)) o de 1 hora (c-Raf), las reacciones se detuvieron y el producto fosforilado se midió utilizando un anticuerpo de conejo anti-p-MEK (Cell Signaling, #9121) y el kit de detección de IgG (Proteína A) Alpha Screen (PerkinElmer #6760617R), mediante la adición 5 de 10 mililitros al pozo, de una mezcla del anticuerpo (dilución de 1:2000), y perlas de detección (dilución de 1:2000 de ambas perlas) en regulador de paro/perlas (EDTA 25 mM, Tris 50 mM, pH de 7.5, Tween20 al 0.01 %). Las adiciones se llevaron a cabo bajo condiciones de oscuridad para proteger a las perlas de detección de la luz. Se colocó una tapa encima de la placa, y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, entonces la 10 luminiscencia se leyó en un instrumento PerkinElmer Envision. La concentración de cada compuesto para la inhibición del 50 % (IC₅₀) se calculó mediante regresión no lineal utilizando el software de análisis de datos XL Fit.

Utilizando los ensayos descritos anteriormente, los compuestos de la invención exhiben una eficacia inhibidora como se reporta en la Tabla 1.

15 Tabla 1. Estructuras de compuestos seleccionados y datos de inhibición de Raf: La numeración corresponde a los Ejemplos anteriores, y la mayoría de las estructuras se encuentran en los Ejemplos. Las IC₅₀s son micromolares.

Ej. No.	Estructura	B-Raf IC ₅₀	C-Raf FL IC ₅₀	C-Raf TR IC ₅₀
117	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0.002035	0.000265	
131	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0.000483	0.000119	

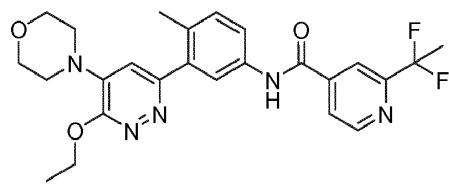
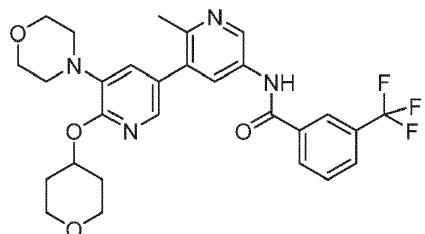
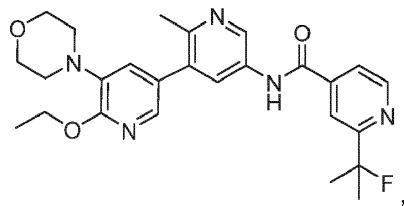
20 Se proporcionan datos de inhibición de Raf *in vitro* adicionales en la siguiente Tabla para los compuestos mostrados en los Ejemplos de síntesis anteriores — los nombres de los compuestos y las estructuras están en los Ejemplos. Algunos de los compuestos de la tabla anterior también se incluyen en la siguiente, y los datos asociados de la siguiente tabla pueden ser a partir de una repetición diferente del ensayo correspondiente.

Tabla 2

Compuesto	b-Raf IC-50 (μM)	c-Raf FL IC-50 (μM)
Ejemplo 117	0.00230	0.00040
Ejemplo 131	0.00180	0.00050
Ejemplo 253	0.00260	0.00070
Ejemplo 547	0.00100	0.00030
Ejemplo 559	0.00090	0.00030
Ejemplo 565	0.00130	0.00040
Ejemplo 603	0.00270	0.00090
Ejemplo 1156	0.00073	0.00020

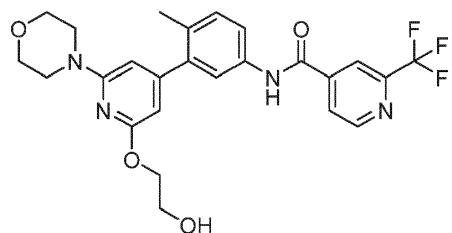
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:



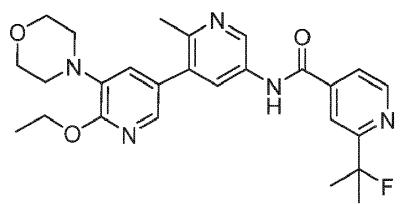
5

o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

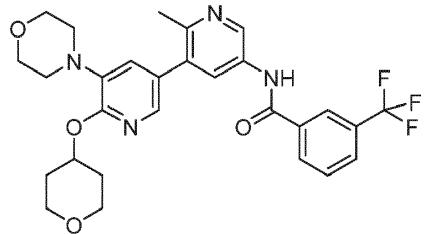
2. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



10

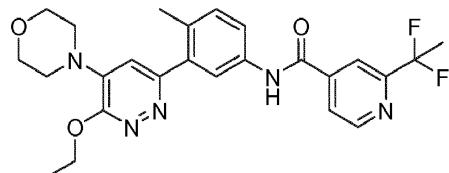
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



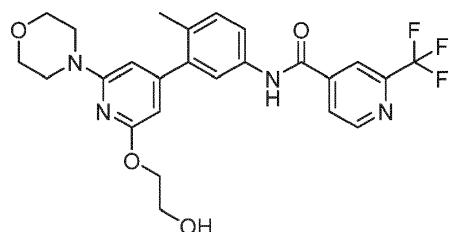
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que es:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 7. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde uno o más coagentes terapéuticamente activos se seleccionan de paclitaxel, docetaxel, temozolomida, platino, doxorrubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecán, gemcitabina, ifosfamida, etopósido e irinotecán.

15 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el cáncer se selecciona de tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, sarcoma, tumores gastrointestinales (GI) tales como tumores estromales gastrointestinales, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer de páncreas.