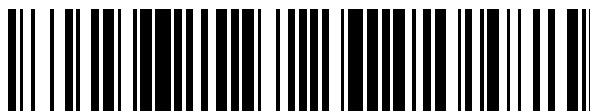


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 305**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08868471 .7**
96 Fecha de presentación: **18.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231662**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **8-ANILINOIMIDAZOPIRIDINAS Y SU USO COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS Y/O ANTIINFLAMATORIOS.**

30 Prioridad:
19.12.2007 US 15155 P
16.05.2008 US 54024 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2011

73 Titular/es:
GENENTECH, INC.
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:
PRICE, Stephen;
HEALD, Robert y
SAVY, Pascal Pierre Alexandre

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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 2 368 305 T3

DESCRIPCIÓN

8-Anilinoimidazopiridinas y su uso como agentes anticancerígenos y/o antiinflamatorios

5 [0001] CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere a imidazopiridinas con actividad anticancerígena y más específicamente a imidazopiridinas que inhiben la actividad de la MEK quinasa. La presente invención también se refiere a métodos de utilización de los compuestos para el diagnóstico o tratamiento in vitro, in situ e in vivo de células de mamíferos, o condiciones patológicas asociadas.

[0003] ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0004] En la búsqueda por entender cómo Ras transmite las señales de crecimiento extracelulares, ha surgido el mecanismo de la MAP (proteína activada por mitógeno) quinasa (MAPK) como ruta principal entre la Ras unida a membrana y el núcleo. El mecanismo de la MAPK comprende una cascada de fosforilaciones que implican tres quinasas claves, concretamente Raf, MEK (MAP quinasa) y ERK (MAP quinasa). La Ras unida a GTP activa da lugar a la activación y la fosforilación indirecta de Raf quinasa. A continuación, la Raf fosforila MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431). La MEK activada entonces fosforila únicamente sus sustratos conocidos, las MAP quinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK tiene lugar en Y204 y T202 para ERK1 y Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431). La ERK fosforilada dimeriza y a continuación se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., Cell 1998, 93, 605-615). En el núcleo, la ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluyendo, pero sin limitación, el transporte nuclear, la transducción de señales, la reparación de ADN, el ensamblaje y translocación de nucleosoma y el procesamiento y traducción de ARNm (Ahn et al., Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2 lo cual da lugar a la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis et al., Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139).

[0005] Existen importantes evidencias de que las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de proteína quinasas en el mecanismo de la MAP quinasa conducen a una proliferación celular incontrolada y, finalmente, a la formación de tumores, en enfermedades proliferativas. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan lugar a una activación continua de este mecanismo debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo Ras unido a GTP activado, dando lugar de nuevo a la activación del mecanismo de la MAP quinasa. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se encuentran en el 50% de los cánceres de colon y en más del 90% de los cánceres pancreáticos, así en como muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones en bRaf en más del 60% de melanomas malignos (Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan lugar a una cascada de MAP quinasa constitutivamente activa. Los estudios de muestras de tumores y líneas celulares primarias han mostrado un mecanismo de MAP quinasa constitutivo o la sobreactivación del mismo en los cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario, y riñón. (Hoshino, R. et al., Oncogene 1999, 18, 813-822).

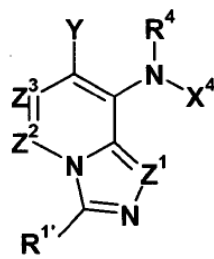
[0006] La MEK ha surgido como una diana terapéutica atractiva en el mecanismo en cascada de la MAP quinasa. La MEK, corriente abajo de Ras y Raf en la cascada, es altamente específica para la fosforilación de MAP quinasa; de hecho, los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son la MAP quinasa, ERK 1 y 2. Se ha observado en varios estudios que la inhibición de MEK presenta potenciales ventajas terapéutica. Por ejemplo, se ha observado que inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratones desnudos, (Sebolt-Leopold et al., Nature-Medicine 1999, 5 (7), 810-816); Trachet et al., AACR Apr. 6-10, 2002, Poster #5426; Tecle, H. IBC 2.sup.nd International Conference of Protein Kinases, Sep. 9-10, 2002), bloquean la alodinia estática en animales (WO 01/05390 publicada el 25 de enero, 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., J Clin. Invest 2001, 108 (6), 851-859).

[0007] También se han descrito varios inhibidores de MEK de molécula pequeña en, por ejemplo, WO02/06213, WO 03/077855 y WO03/077914. Aún existe la necesidad de nuevos inhibidores de MEK como agentes terapéuticos eficaces y seguros para tratar un conjunto de estados patológicos proliferativos, tales como condiciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades moduladas por la cascada de MEK.

[0008] DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0009] La presente invención se refiere en general a imidazopiridinas de fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) con actividad anticancerígena y/o antiinflamatoria, y más específicamente con actividad inhibidora de MEK quinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos e inflamatorios se caracterizan por la modulación de la función de MEK quinasa, por ejemplo, mediante mutaciones o la sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los

compuestos de la invención y composiciones de los mismos son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como cáncer y/o enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide.



y sales de las mismas, en la que:

Z¹ is CR¹

R¹ es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A o NR^AR^A;

R^{1'} es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A, o NR^AR^A;

en la que cada R^A es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

Z² es CR²

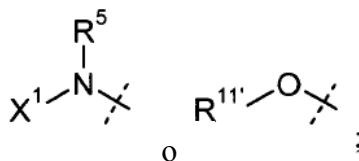
Z³ es CR³;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;

Y es W-C(O)- o W';

W es



R⁵ es H o alquilo C₁-C₁₂;

X¹ se selecciona entre R^{11'} y -OR^{11'}; cuando X¹ es R^{11'}, X¹ se toma opcionalmente junto con R⁵ y el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶)R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, y R²¹;

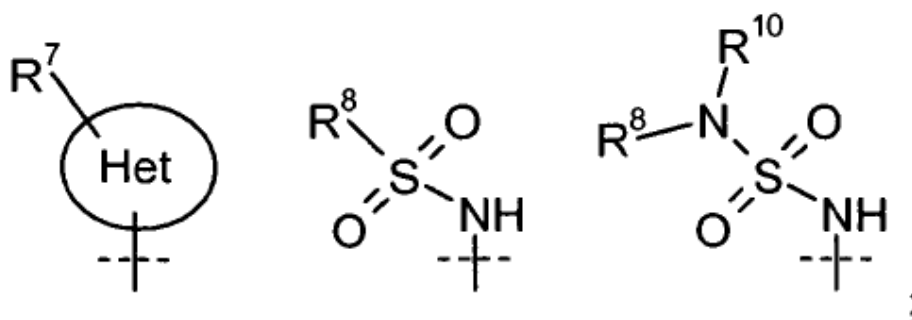
cada R^{11'} es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo,

o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde cada anillo está opcionalmente

sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(Alquilo C₁-C₆), -S(Alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(Alquilo C₁-C₆), -N(Alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(Alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(Alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(Alquilo C₁-C₆), -C(O)N(Alquilo C₁-C₆)₂, -N(Alquilo C₁-C₆)C(O)(Alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(Alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(Alquilo C₁-C₆), -N(Alquilo C₁-C₆)SO₂(Alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(Alquilo C₁-C₆), -SO₂N(Alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(Alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(Alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(Alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(Alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(Alquilo C₁-C₆)₂, -N(Alquilo C₁-C₆)C(O)NH(Alquilo C₁-C₆), -N(Alquilo C₁-C₆)C(O)N(Alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(Alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(Alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(Alquilo C₁-C₆), y -N(Alquilo C₁-C₆)C(O)O(Alquilo C₁-C₆);

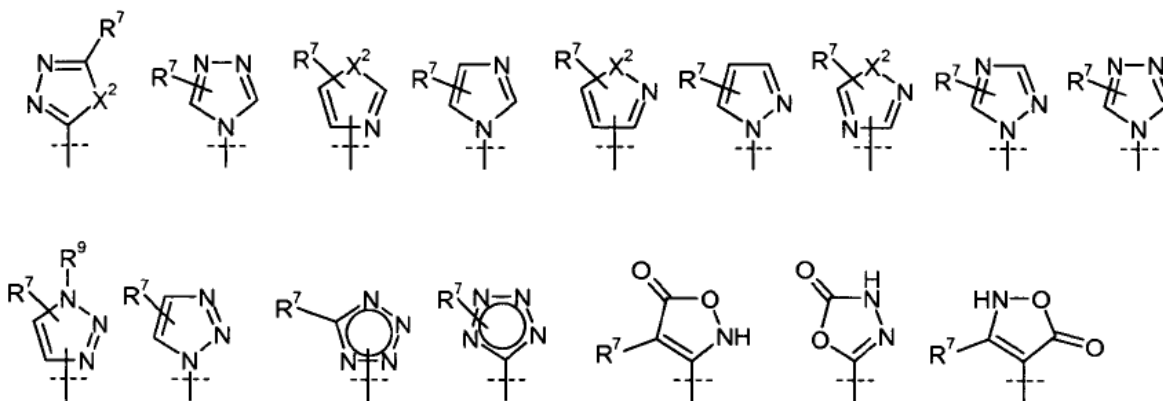
R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo, y heteroarilo; W' es



en los que



es



cada X² es independientemente O, S, o NR⁹;

cada R⁷ se selecciona independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)OR¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), alquilo C₁-C₁₂,

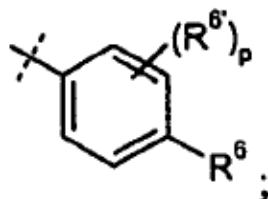
alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

cada R⁸ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo, y heteroarilo,

R⁹ se selecciona entre H, $-(CR^{14}R^{15})_n C(Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n C(Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(=Y')R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}C(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{13}C(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{12}SO_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')OR^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OC(=Y')NR^{11}R^{12}$, $-(CR^{14}R^{15})_n OS(O)_2(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n OP(=Y')(OR^{12})$, $-(CR^{14}R^{15})_n OP(OR^{11})(OR^{11})$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_n -(CO)_2NR^{11}R^{12}$, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;

X⁴ es



R⁶ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆)₃, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, o $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$.

R⁶ es H, halo, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆)₃, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

p es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2 ó 3;

q es 2 ó 3;

en la que cada dicho alquilo, alqueno, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R^A está independientemente opcionalmente sustituido con uno o

más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(alquilo C₁-C₆)₃, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}CO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R²¹;

cada R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dicho alquilo, alqueno, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆), -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -carbociclilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo;

R²¹ es alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alqueno C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, en la que cada miembros de R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂,

-N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);
 cada Y' es independientemente O, NR²², o S; y
 R²² es H o alquilo C₁-C₁₂.

[0010] La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento anormal de células o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). Las presentes composiciones son también útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

[0011] La presente invención describe un método de inhibición del crecimiento anormal de células o tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico.

[0012] La presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, sólo o en combinación con un segundo agente antiinflamatorio.

[0013] La presente invención describe un método de utilización de los presentes compuestos para el diagnóstico o tratamiento in vitro, in situ, e in vivo de células de mamíferos, organismos, o condiciones patológicas asociadas.

[0014] DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES DE EJEMPLO

[0015] A continuación, se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la presente invención, ejemplos de los cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas que se acompañan. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a estas realizaciones. En cambio, la presente invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir en el alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente invención, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está de ningún modo limitada a los métodos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de los documentos incorporados, patentes y materiales similares difieran o contradigan la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitación, los términos definidos utilización de términos, técnicas descritas o similares, esta solicitud tiene preferencia.

[0016] DEFINICIONES

[0017] El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

[0018] El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un punto de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono sp², donde el radical alqueno incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Ejemplos incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), y similares.

[0019] El término "alquinilo" se refiere aun radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de instauración, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp. Ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-C\equiv CH$), propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$), y similares.

[0020] Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos en el anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] ó [6,6], o como sistemas puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Entre los ejemplos de carbociclos monocíclicos se incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

[0021] "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-18 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arilos se representan en las estructuras de ejemplo como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los grupos arilo habituales incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares.

[0022] Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente en la presente invención y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a 18 átomos en el anillo, en que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de átomos en el anillo C, donde uno o más átomos en el anillo está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales, donde los radicales heterociclos se fusionan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorpholinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Los grupos espiro también se incluyen en el alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico donde los átomos en el anillo sustituidos con grupos oxo ($=O$) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0023] El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5 ó 6 miembros e incluye sistemas anulares fusionados (por lo menos uno de los cuales es aromático) de 5-18 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

[0024] Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono o nitrógeno cuando esto sea posible. A modo de ejemplo no limitante, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3, ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de

una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una isoquinolina.

[0025] A modo de ejemplo no limitante, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

[0026] El término "halo" (halógeno) se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en el heteroarilo o heterociclilo incluyen las formas oxidadas, tales como $N^+ \rightarrow O^-$, $S(O)$ y $S(O)_2$.

[0027] Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o expansión del cáncer. Para los objetivos de la invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de una enfermedad, el retraso o ralentización de la progresión de una enfermedad, la mejora o paliación del estado de una enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar la supervivencia prolongada en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya presentan la condición o trastorno, así como aquellos propensos a presentar la condición o trastorno en que la condición o trastorno debe prevenirse.

[0028] La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto descritas en la presente invención. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierto grado, el crecimiento de tumores; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Siempre que el fármaco pueda evitar el crecimiento y/o eliminar células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR).

[0029] Los términos "crecimiento anormal de células" y "trastorno hiperproliferativo" se utilizan indistintamente en esta solicitud. "Crecimiento anormal de células", tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, la pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor tirosina quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que tiene lugar la activación de tirosina quinasa aberrante; (3) cualquier tumor que prolifera mediante receptor tirosina quinasa; (4) cualquier tumor que prolifera mediante la activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que tiene lugar la activación de serina/treonina quinasa aberrante.

[0030] Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracterizan habitualmente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, tumores de carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o linfoma. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, cáncer de célula escamosa (por ejemplo, cáncer de célula escamosa epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hematoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o útero, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, leucemia aguda, así como cáncer de cabeza/cerebro y cuello.

[0031] Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozole (FEMAR^A®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), Leucovorin, Rapamycin (Sirolimus, R^APAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Klina), Lonaframib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca),

AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes, tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonato de alquilo, tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas, tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente, bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo, el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo, los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma 1I y caliqueamicina omega1I (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibiótico enedina de cromoproteínas relacionadas), aclacinomisininas, actinomicinas, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinis, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de Purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; anti-adrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenador de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido amino-evulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilolínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABR^AXANE™ (sin cremóforo), formulaciones de paclitaxel de nanopartículas modificadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINA® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de cualquiera de los anteriores.

[0032] También se incluyen en la definición de "agente terapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de la hormona en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERMs), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regulan la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozole), FEMAR^A® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano del nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en los mecanismos de señalización implicados en la proliferación celular aberrante, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER²; (viii) vacunas, tales como vacunas por terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®, ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables. Otros agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteínasa 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteínasa 9), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), e inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF. Ejemplos de dichos inhibidores de matriz metaloproteínasa útiles que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos/composiciones (tales como cualquiera de los compuestos del título de los ejemplos 5-14) se describen en WO 96/33172, WO 96/27583,

EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, Patente U.S. No. 5,863,949, Patente U.S. No. 5,861,510, y EP 780,386, todos ellos se incorporan por referencia en su totalidad en la presente invención. Entre los ejemplos de inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF se incluyen 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilometoxi)-quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilopropoxi)-quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos, tales como los descritos en Publicaciones PCT Nos. WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, y WO 98/13354).

[0033] Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos (tales como cualquiera de los compuestos del título de los ejemplos 5-14) incluyen inhibidores de PI3K (fosfoinositido-3 quinasa), tales como los descritos en Yaguchi et al (2006) Jour of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; US 6703414; y WO 97/15658, todos ellos se incorporan por referencia en su totalidad en la presente invención. Ejemplos específicos de dichos inhibidores de PI3K incluyen SF-1126 (Inhibidor de PI3K, Semaphore Pharmaceuticals), BEZ-235 (Inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (Inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.) y GDC-0941 (inhibidor de PI3K, Genentech, Inc.).

[0034] El término "enfermedades inflamatorias" tal como se utilizan en esta solicitud, incluye, pero sin limitación, artritis reumatoide, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el pulmón, enfermedad fibrótica en el hígado y el riñón, enfermedad de Cohn, lupus, enfermedad dérmicas, tales como psoriasis, eczema y escleroderma, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relacionados con complicaciones diabéticas, fallo orgánico fibrótico en órganos, tales como pulmón, hígado, riñón y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo.

[0035] Un "agente antiinflamatorio" es un compuesto útil en el tratamiento de la inflamación. Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes terapéuticos de proteína inyectables, tales como Enbrel®, Remicade®, Humira® y Kinaret®. Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (NDICHOs), tales como ibuprofeno o aspirina (que reducen el hinchamiento y alivia el dolor); fármacos antireumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), tales como metotrexato; 5-aminosalicilatos (sulfasalazina y agenes libres de sulfato); corticosteroides; inmunomoduladores, tales como 6-mercaptoputina ("6-MP"), azatioprina ("AZA"), ciclosporinas, y modificadores de respuesta biológica, tales como Remicade. RTM. (infliximab) y Enbrel.RTM. (etanercept); factores de crecimiento de fibroblastos; factores de crecimiento derivados de plaquetas; bloquadores de enzimas, tales como Arava.RTM. (leflunomida); y/o un agente protector de cartílagos, tal como ácido hialurónico, glucosamina, y condroitina

[0036] El término "profármaco", tal como se utiliza en esta solicitud, se refiere a una forma precursora o derivada de un compuesto de la fórmula (I) que es capaz de ser activada o convertida enzimáticamente o hidrolíticamente en la forma parental más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen éster, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos que contienen aminoácidos D, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β-lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluoridina que se pueden convertir en el fármaco libre citotóxico más activo. Ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivar en una forma de profármaco para utilizar en esta invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos, tales como los descritos anteriormente.

[0037] Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar utilizando técnicas de rutina conocidas en el sector y se pueden determinar sus actividades utilizando pruebas, tales como las descritas en la presente invención. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación hidroxilación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, división enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la presente invención describe metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

[0038] Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivos que es útil para la administración de un fármaco (tal como los inhibidores de MEK descritos en la presente invención y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen normalmente en forma de bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

[0039] El término "prospecto" se utiliza para referirse a instrucciones incluidas normalmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos que contienen la información sobre las indicaciones, utilización, dosis, administración, contraindicaciones y/o avisos referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos.

[0040] El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la correspondiente imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su respectiva imagen especular.

[0041] El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que presentan una constitución y conectividad química idénticas, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no se pueden interconvertir mediante la rotación sobre enlaces simples.

[0042] "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros quirales y cuyas moléculas no son imagen especular entre sí. Los diastereómeros presentan propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de resolución elevada, tales como cristalización, electroforesis y cromatografía.

[0043] "Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imagen especular superpuesta entre sí.

[0044] Las definiciones estereoquímicas y convenciones utilizadas en general en la presente invención siguen el documento S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la moléculas sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para indicar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) ó l que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrorotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imagen especular entre sí. Un estereoisómero específico también puede referirse como un enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo como una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, que puede tener lugar cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

[0045] El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos electrones de enlace.

[0046] La frase "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención. Ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesiloato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis -(2-hidroxí-3-naftoato)) sales, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser un grupo orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto,

una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

[0047] Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanolsulfónico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

[0048] Si el compuesto de la presente invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Entre los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primaria, secundaria y terciaria, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

[0049] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición deben ser compatibles química y/o toxicológicamente con los ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero tratado con los mismos.

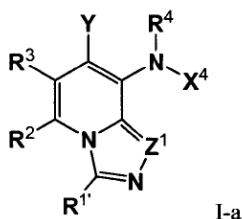
[0050] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

[0051] El término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se utiliza habitualmente para bloquear o proteger una función particular, a la vez que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amina" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amina en el compuesto. Entre los grupos protectores de amina adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benziloxycarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la función hidroxilo. Entre los grupos protectores adecuados se incluyen acetilo y triaquisililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a una sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la función carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo habituales incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo, y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su utilización, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0052] Los términos "compuestos de la presente invención", "compuestos de la invención" "compuestos de fórmula I", "imidazopiridinas" y "imidazopiridinas de fórmula I", a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos/imidazopiridinas de fórmula I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

[0053] La presente invención proporciona imidazopiridinas de fórmula I tal como se describe anteriormente útiles como inhibidores de quinasa, particularmente útiles como inhibidores de MEK quinasa. En una realización de la presente invención, cuando Z^1 es N, entonces R^{11} , no es arilo; y todas las otras variables definidas en la fórmula I.

[0054] En una realización de la presente invención, los compuestos son de fórmula I-a y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I, o tal como se define en la realización descrita anteriormente.



[0055] En una realización de la presente invención, R^2 es H, halo, CF_3 , o alquilo C_1-C_3 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0056] En otra realización de la presente invención, R^2 es H, metilo, CF_3 , F, o Cl; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0057] En otra realización de la presente invención, R^2 es H, F o Cl; y todas las otras variables son tal como se han definido en fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0058] En una realización de la presente invención, R^3 es H, halo, CF_3 , o alquilo C_1-C_3 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0059] En otra realización de la presente invención, R^3 es H, metilo, CF_3 , F, o Cl; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0060] En otra realización de la presente invención, R^3 es H, F o Cl; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0061] En una realización de la presente invención, $R^{1'}$ es H o alquilo C_1-C_3 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores. En otra realización, $R^{1'}$ es H, y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0062] En otra realización de la presente invención, R^1 es H o alquilo C_1-C_3 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. En otra realización, R^1 es H, y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. En otra realización, R^1 es metilo, y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0063] En una realización de la presente invención, R^4 es H o alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0064] En otra realización de la presente invención, R^4 es H o metilo; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores. En otra realización de la presente invención, R^4 es H; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0065] En una realización de la presente invención, R^5 es H o alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0066] En otra realización de la presente invención, R^5 es H o metilo; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0067] En otra realización de la presente invención, R^5 es H; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0068] En otra realización de la presente invención, R^5 es metilo; y todas las otras variables son tal como se han definido en fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0069] En una realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a; o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

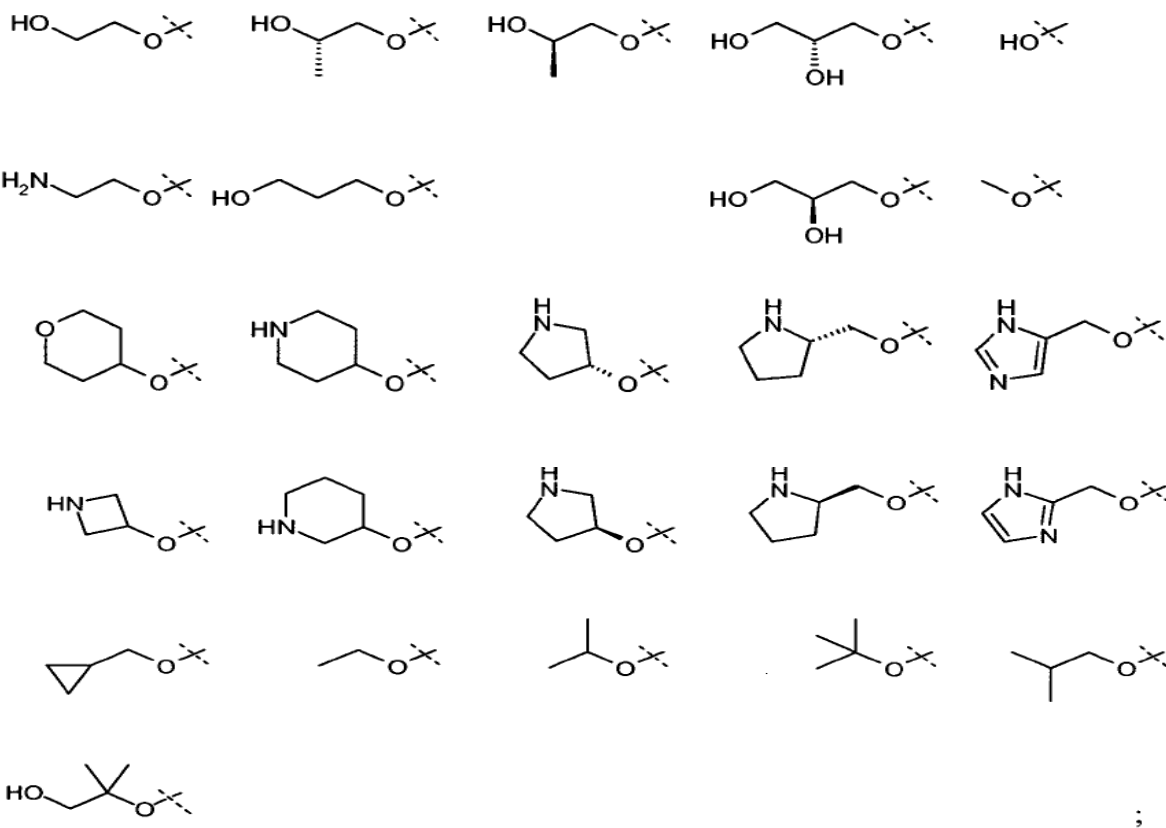
[0070] En otra realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} , donde R^{11} es H o alquilo C_1-C_{12} (por ejemplo, alquilo C_1-C_6) sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN , CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$,

$-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y}')(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0071] En otra realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} , donde R^{11} es heterociclilo (por ejemplo, heterociclilo de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}(\text{OR}^{17})$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

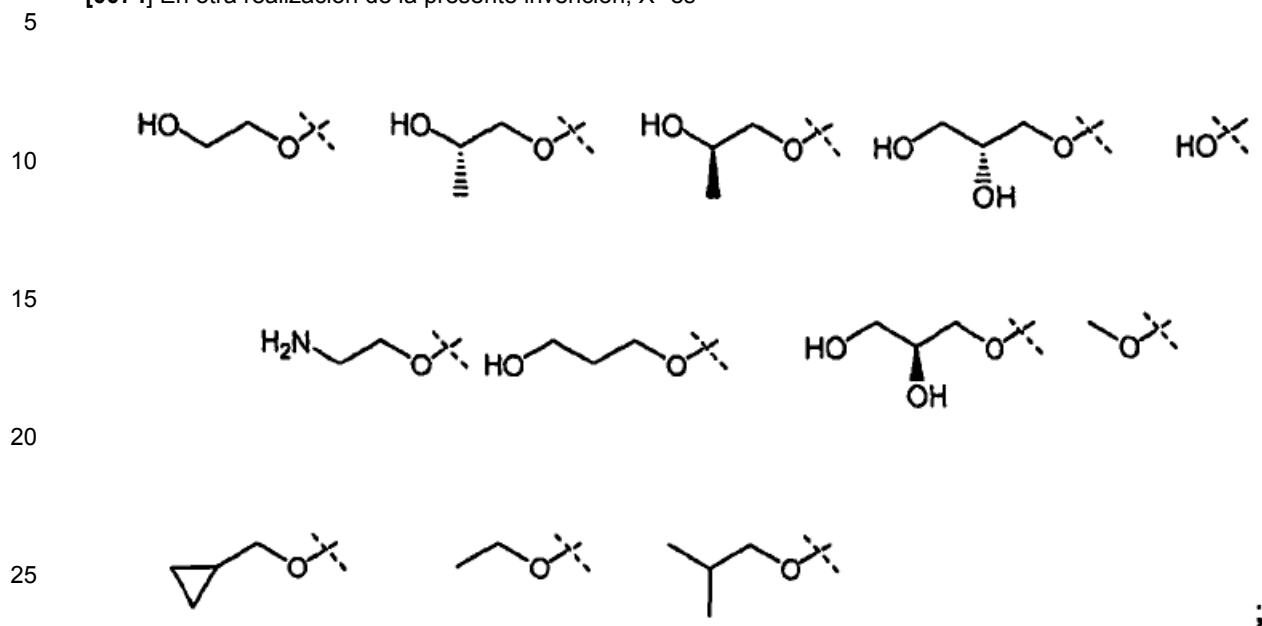
[0072] En otra realización de la presente invención, X^1 es OR^{11} , donde R^{11} es un heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y}')(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$,
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0073] En otra realización de la presente invención, X^1 es:



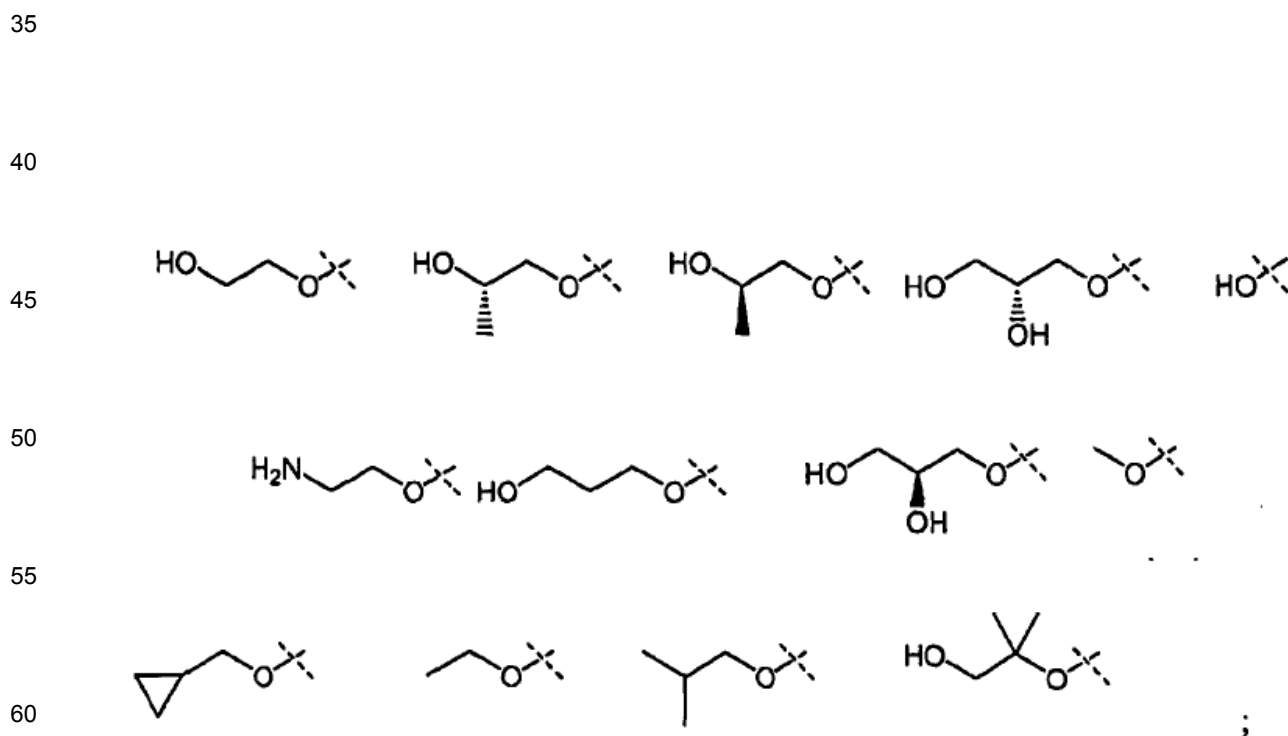
y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0074] En otra realización de la presente invención, X^1 es



y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0075] En otra realización de la presente invención, X^1 es

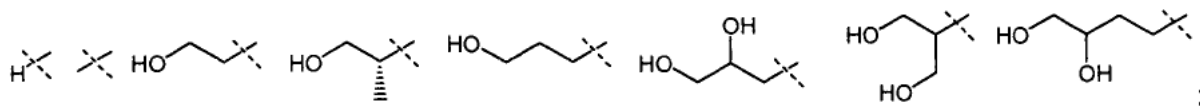


y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0076] En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11} ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o la, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

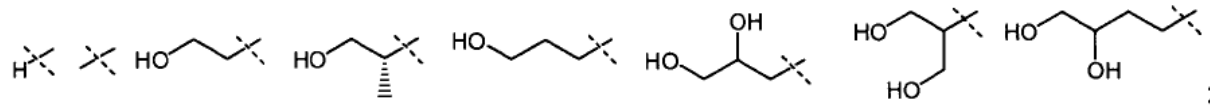
[0077] En otra realización de la presente invención, X^1 es R^{11} , donde R^{11} es H o alquilo C_1 - C_{12} (por ejemplo, alquilo C_1 - C_6) sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{21})_n C(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o la, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0078] En otra realización de la presente invención, X^1 es



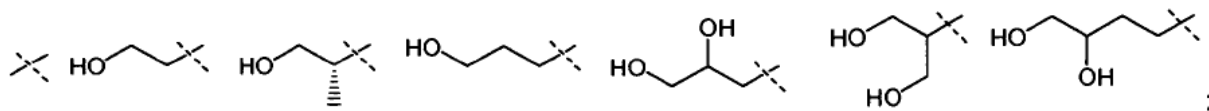
y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0079] En otra realización de la presente invención, R^5 es H y X^1 es



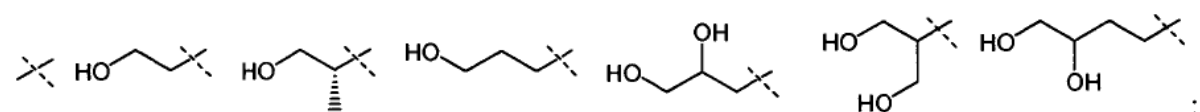
y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0080] En otra realización de la presente invención, X^1 es



y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

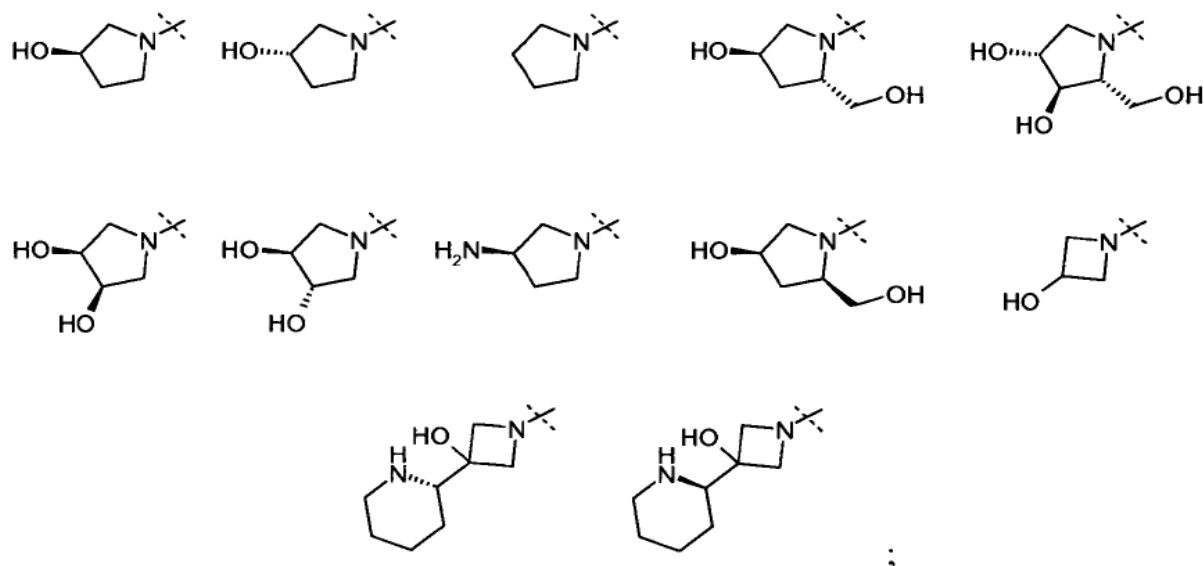
[0081] En otra realización de la presente invención, R^5 es metilo y X^1 es



y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0082] En una realización de la presente invención, X^1 es R^{11} , y X^1 se toma junto con R^5 y el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo cíclico saturado de 4-5 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O S y N, donde dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, oxo, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21} ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0083] En otra realización de la presente invención, W es:



y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0084] En una realización de la presente invención, W es $-OR^{11}$, donde R^{11} es H o alquilo C_1-C_{12} ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0085] En otra realización de la presente invención, W es $-OR^{11}$, donde R^{11} es H; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0086] En otra realización de la presente invención, W es $-OR^{11}$, donde R^{11} es alquilo C_1-C_6 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0087] En una realización de la presente invención, W' es $-NHSO_2R^8$; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0088] En una realización de la presente invención, R^6 es halo, alquilo C_2-C_8 , carbociclilo, o $-SR^{16}$; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

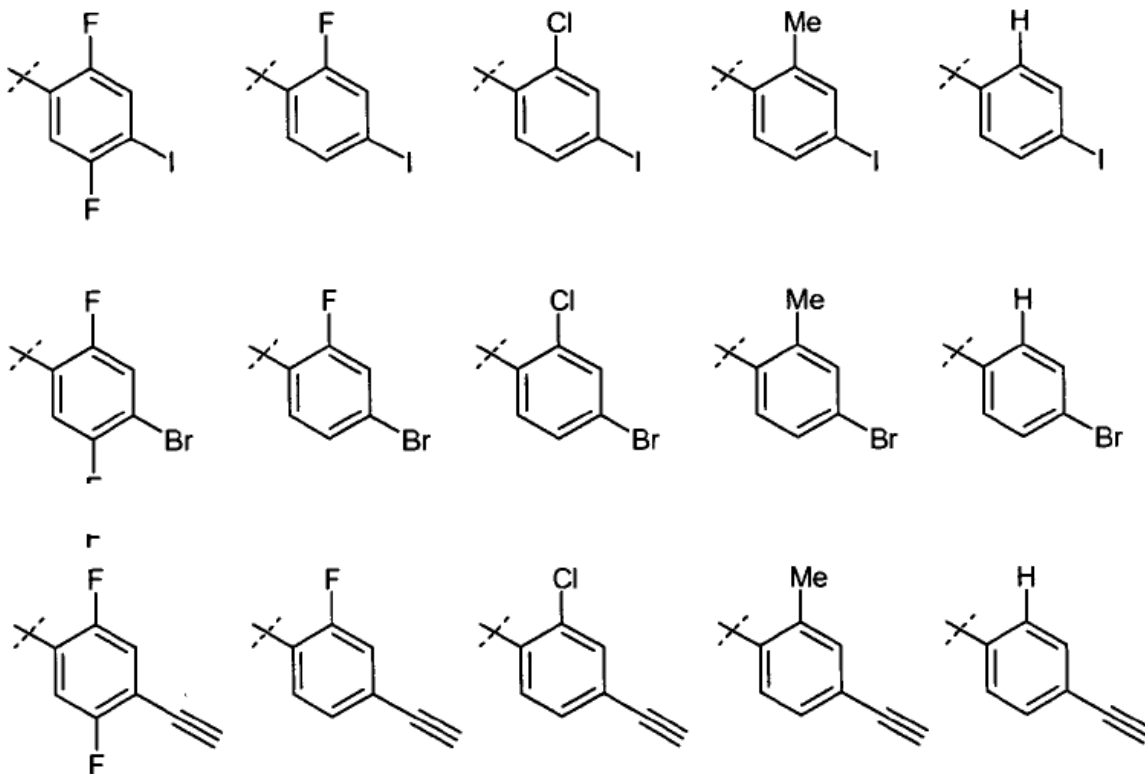
[0089] En otra realización de la presente invención, R^6 es halo, alquilo C_2-C_3 , carbociclilo C_3 , o $-SR^{16}$ donde R^{16} es alquilo C_2-C_2 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

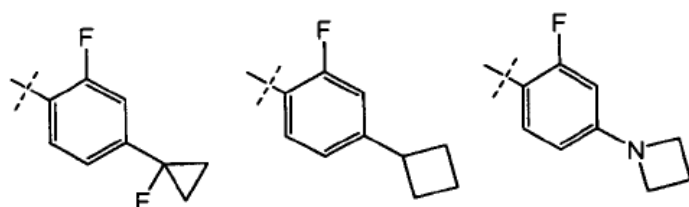
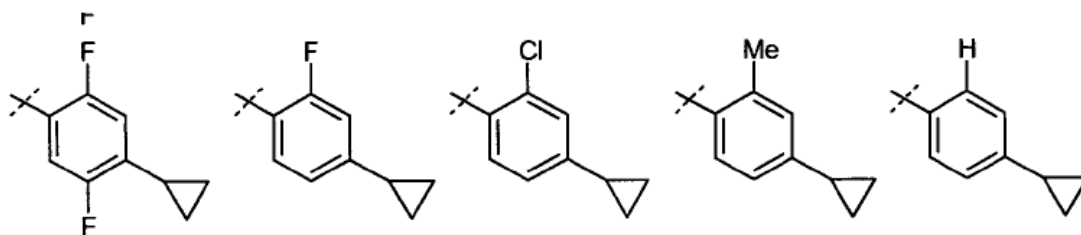
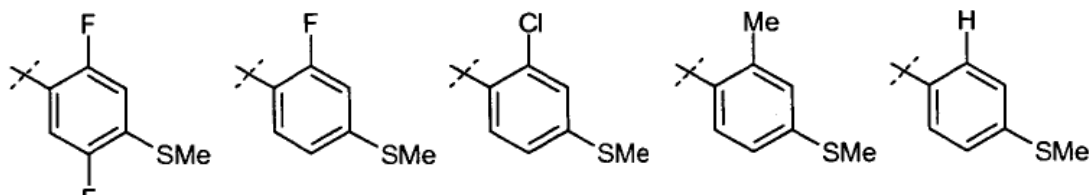
cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0090] En una realización de la presente invención, R^{6i} es H, halo, o alquilo C_1-C_3 ; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0091] En una realización de la presente invención, p es 1 ó 2; y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o Ia, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0092] En una realización de la presente invención, X^4 es

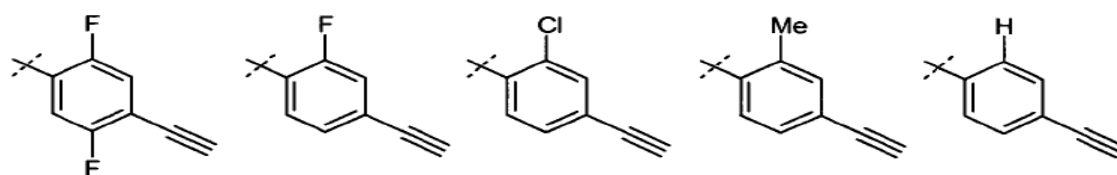
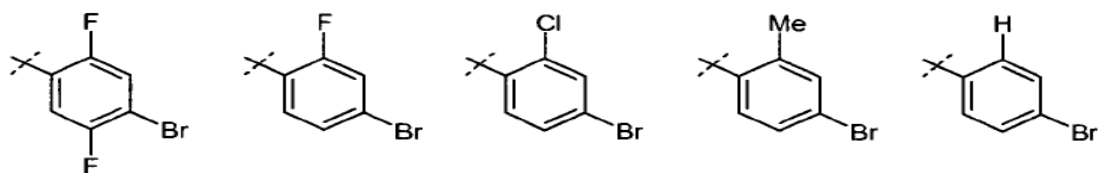
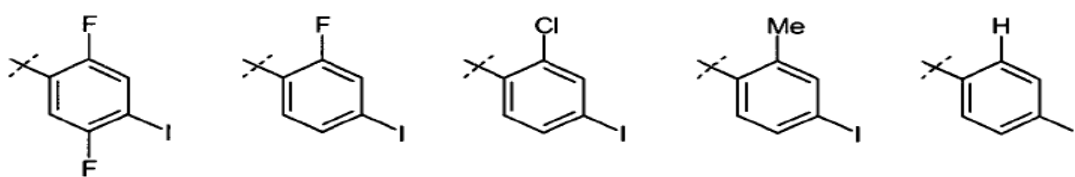


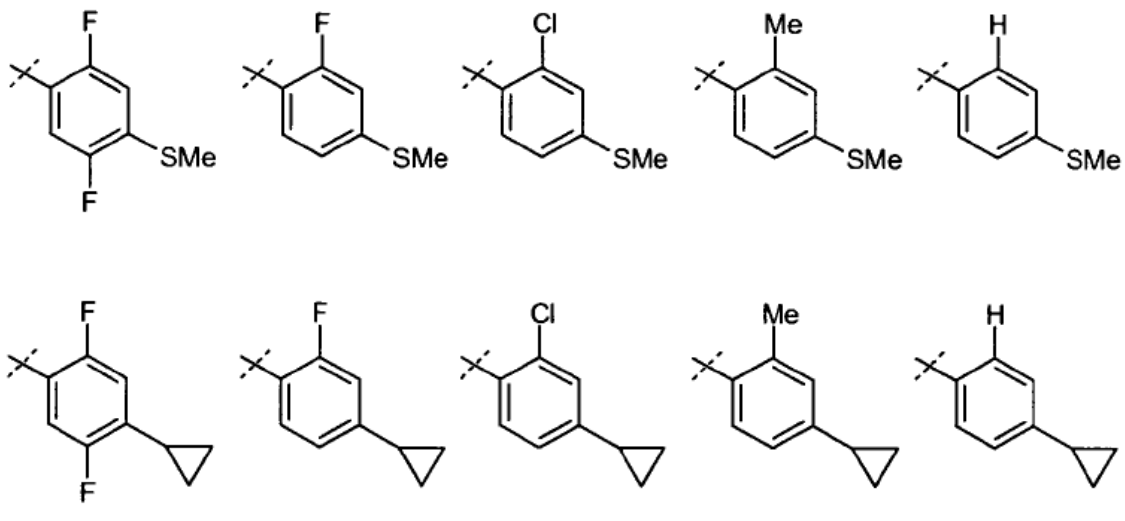


;

y todas las otras variables son tal como se han definido en formula 1 or I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

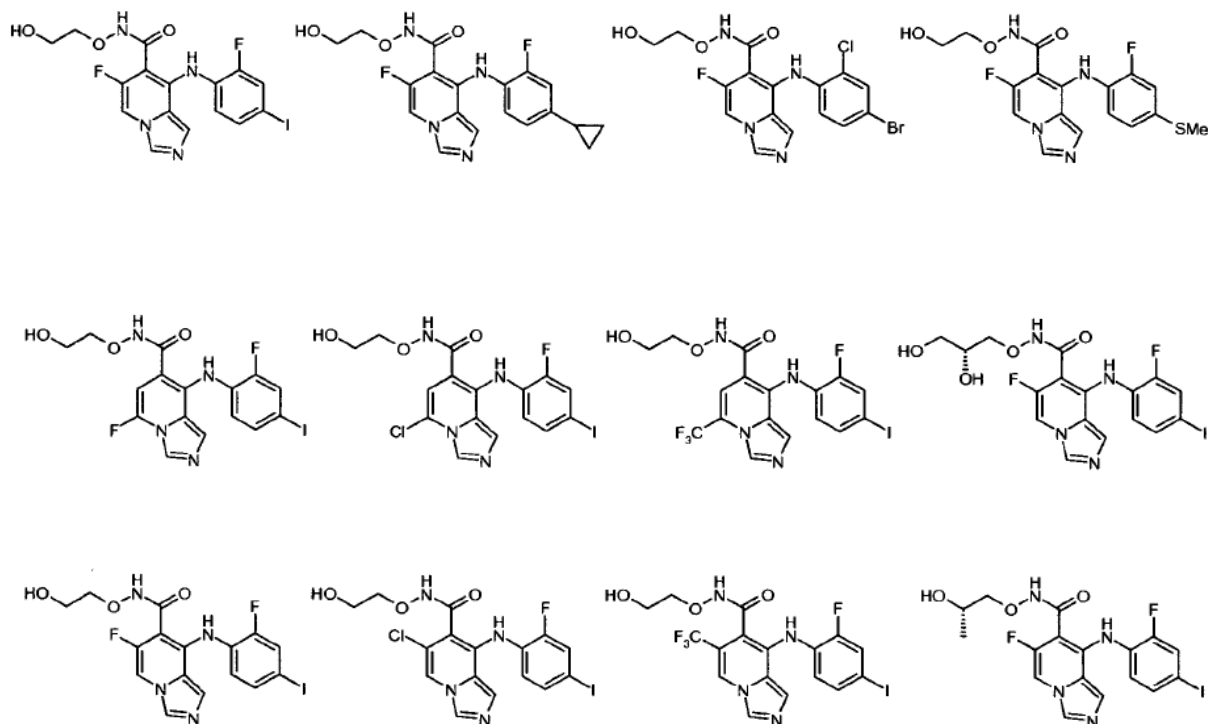
[0093] En otra realización de la presente invención, X^4 es

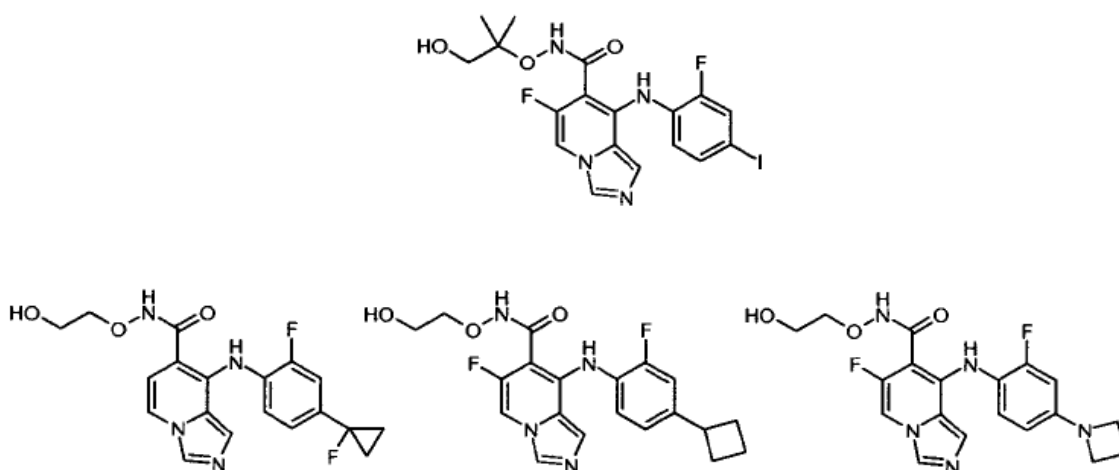




y todas las otras variables son tal como se han definido en la fórmula I o I-a, o tal como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0094] Otra realización de la presente invención incluye compuestos descritos en los ejemplos 5-15 y los siguientes compuestos:

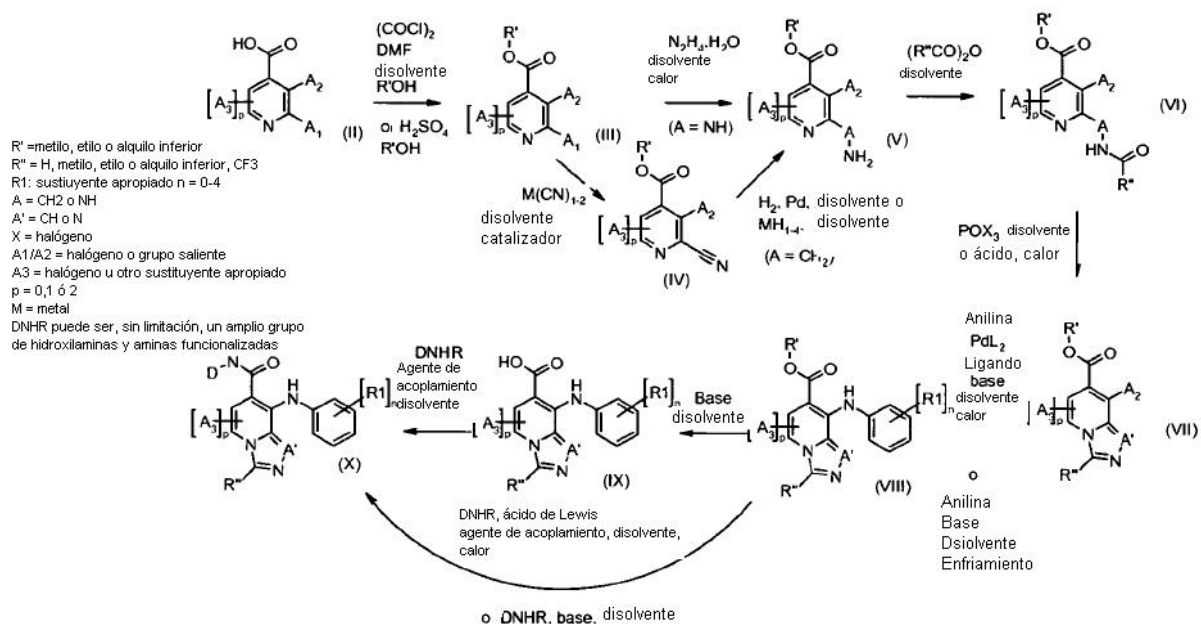




[0095] Preparación de compuestos de fórmula I

[0096] Las imidazopiridinas de fórmula I se preparan según los procedimientos descritos a continuación en los esquemas y ejemplos o mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), donde Y= W-C(O)- se puede preparar según el Esquema 1.

Esquema 1



[0097] Los ácidos isonicotínicos de estructura general (II) se pueden obtener comercialmente o preparar utilizando métodos descritos en la literatura. Los ácidos (II) se pueden convertir en ésteres de fórmula (III) mediante la reacción con un agente clorante, tal como cloruro de oxalilo, en presencia de un catalizador, tal como DMF, en un disolvente, tal como DCM, seguido de tratamiento con un alcohol alquílico, tal como metanol. Alternativamente, los ácidos (II) se pueden hacer reaccionar en un alcohol alquílico en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, para proporcionar éster de fórmula (III).

[0098] Se pueden preparar 2-cianopiridinas (IV) a partir de 2-halo piridinas (III) mediante la reacción con un cianuro inorgánico, tal como cianuro de zinc, en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como Zn, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0) / 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, en un

disolvente, tal como DMF, a una temperatura desde 50°C hasta la temperatura de reflujo, o bajo radiación de microondas a una temperatura entre 70°C a 200°C.

[0099] Las ciano piridinas (IV) se pueden reducir para producir 2-aminometil piridinas (V), A= CH₂, mediante la reacción con hidrógeno a una presión entre 1 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente, tal como metanol, ácido acético o ácido fórmico, con o sin ácido fuerte añadido, tal como ácido clorhídrico concentrado. Alternativamente, las cianopiridinas (IV) se pueden convertir en 2-aminometil piridinas mediante la reacción con un hidruro metálico inorgánico, tal como borohidruro sódico, en presencia de una sal metálica, tal como cloruro de cobalto, en un disolvente, tal como metanol, a una temperatura desde 0°C hasta temperatura ambiente. Alternativamente, los compuestos de fórmula (V), A= NH, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) mediante la reacción con hidrato de hidrazina, en presencia de un disolvente, tal como etanol, a una temperatura de 0°C hasta reflujo.

[0100] Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de los compuestos (V) mediante la reacción con un anhídrido, tal como anhídrido acético, o anhídridos mezclados, tales como anhídrido fórmico-acético, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de 0°C hasta reflujo.

[0101] Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de compuestos (VI) mediante la reacción con un agente clorante, tal como oxiclorigenato de fósforo, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura de 25°C hasta reflujo. Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante la reacción con un ácido, tal como ácido fórmico, puro o en un disolvente tal como dioxano, a una temperatura de 50°C hasta reflujo.

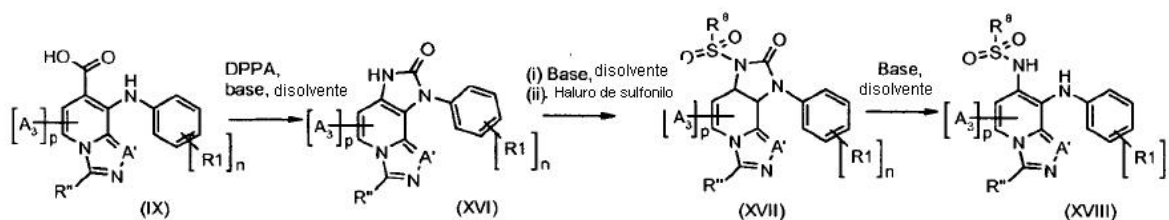
[0102] Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII) mediante la reacción con una anilina (incorporando los sustituyentes R¹ apropiados), en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amida de litio, en un disolvente tal como THF, a una temperatura de -78°C hasta temperatura ambiente. Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII) mediante la reacción con una anilina ((incorporando los sustituyentes R¹ apropiados), en presencia de un catalizador, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), una base tal como, fosfato de potasio, un ligando, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-(diisopropoxi)bifenilo, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, o bajo radiación de microondas a una temperatura de 70°C a 150°C.

[0103] Los compuestos de fórmula (IX) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (VIII) mediante la reacción con una base, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente prótico, tal como etanol o metanol, a una temperatura de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.

[0104] Los compuestos de fórmula (IX) se pueden hacer reaccionar con una hidroxilamina funcionarilada de fórmula (XII) (disponible comercialmente o preparada) o una amina y un agente acoplante adecuado, tal como hexafluoro-fosfato de O-(7-aza-benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metilouonio, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida en presencia de N-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o diclorometano a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente, hasta obtener los compuestos de fórmula (X). Los compuestos de fórmula (X) se pueden obtener directamente a partir de los compuestos de fórmula (VIII) mediante la reacción con una amina o hidroxilamina DNHR en presencia de un ácido de Lewis, tal como trimetil aluminio en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura de temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. Alternativamente, los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII) mediante el tratamiento con una hidroxilamina funcionarizada DNHR en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil) amida de litio en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de -78°C a 25°C.

[0105] Los compuestos de fórmula (I) donde Y= R⁸SO₂NH- se pueden preparar según el esquema 2.

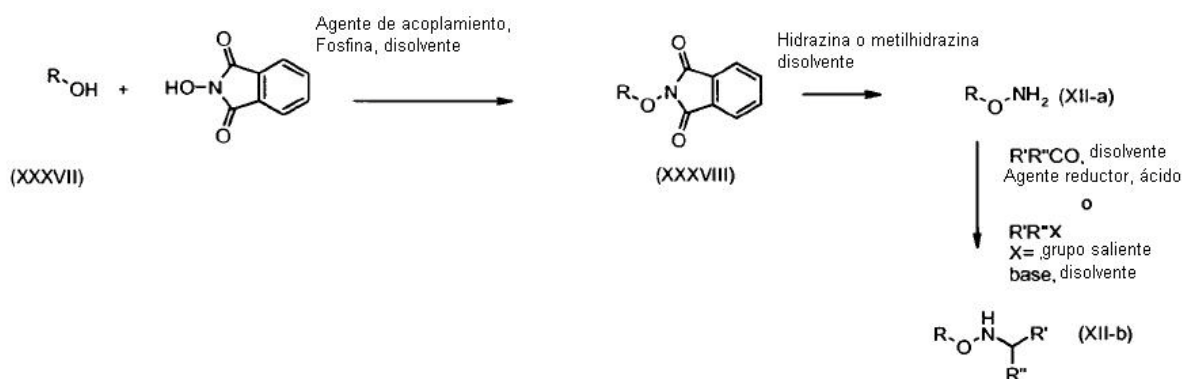
Esquema 2



[0106] Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IX) mediante el tratamiento con difenilfosforilo azida en un disolvente, tal como tolueno, en presencia de una base tal como trietilamina. Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XVI) mediante el tratamiento con una base tal como, hidruro sódico, en un disolvente tal como DMF, seguido por la reacción con un cloruro de sulfonilo (sustituido de manera apropiada). Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XVII) mediante la desprotección utilizando una base, tal como hidróxido de sodio en un disolvente tal como DMF a una temperatura de 50°C a 150°C.

[0107] Las hidroxilaminas de fórmula (XII) se puede preparar utilizando métodos descritos en la literatura o la ruta sintética descrita en el esquema 3.

Esquema 3

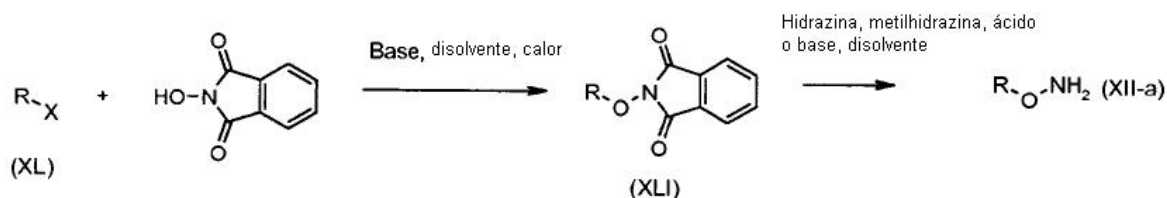


[0108] Los alcoholes primarios o secundarios de fórmula general (XXXVII) se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la literatura. Se pueden hacer reaccionar con N-hidroxi ftalimida utilizando una fosfina y un reactivo de acoplamiento, tal como azodicarboxilato de dietilo para producir compuestos de fórmula general (XXXVIII). Los compuestos de fórmula general (XXXVIII) se pueden desproteger utilizando hidrazina o metilhidrazina para producir hidroxilaminas de fórmula general (XII-a).

[0109] Los compuestos de fórmula (XII-a) se pueden modificar adicionalmente mediante la aminación reductiva con aldehídos o cetonas utilizando un agente reductor, tal como triacetoci borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borano-piridina en un disolvente, tal como dicloroetano a una temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo. Además, los compuestos de fórmula (XII-a) se pueden modificar adicionalmente mediante alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano, para producir hidroxilaminas de fórmula general (XII-b).

[0110] Alternativamente, las hidroxilaminas of formula (XII-a) se pueden preparar según el esquema 4.

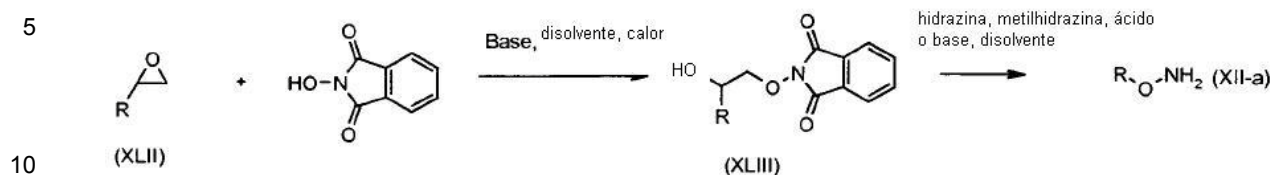
Esquema 4



[0111] Los haluros de alquilo de fórmula (XL) se pueden hacer reaccionar con N-hidroxi ftalimida en presencia de una base, tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetil sulfóxido a una temperatura de 10°C a 50°C. Los compuestos de fórmula (XLI) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (XII) utilizando los métodos descritos para la conversión de los compuestos de fórmula (XXXVIII) en los compuestos de fórmula (XII) en el esquema 3.

[0112] Alternativamente, los compuestos de fórmula (XII-a) se pueden preparar según el esquema 5.

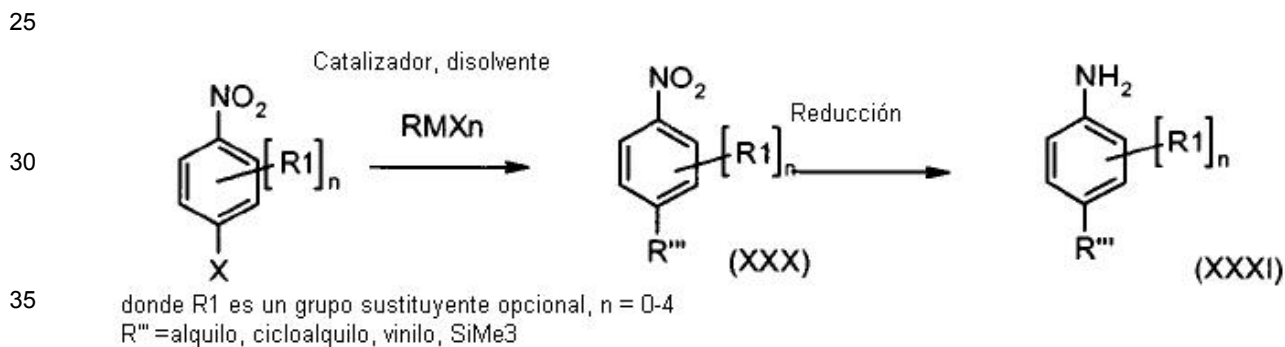
Esquema 5



15 [0113] Los compuestos de fórmula (XLII) se pueden hacer reaccionar con N-hidroxifalimida en presencia de una cantidad catalítica de una base, tal como DIPEA, y un co-catalizador, tal como bromuro de tetrabutil amonio en un disolvente, tal como tolueno a una temperatura desde 50°C hasta reflujo. Los compuestos de fórmula (XLIII) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (XII) utilizando los métodos descritos para la conversión de los compuestos de fórmula (XXXVIII) en los compuestos de fórmula (XII) en el Esquema 3.

20 [0114] Las anilinas de fórmula general (XXXI) utilizadas en las reacciones de acoplamiento cruzado descritas anteriormente se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura o según el Esquema 6.

Esquema 6

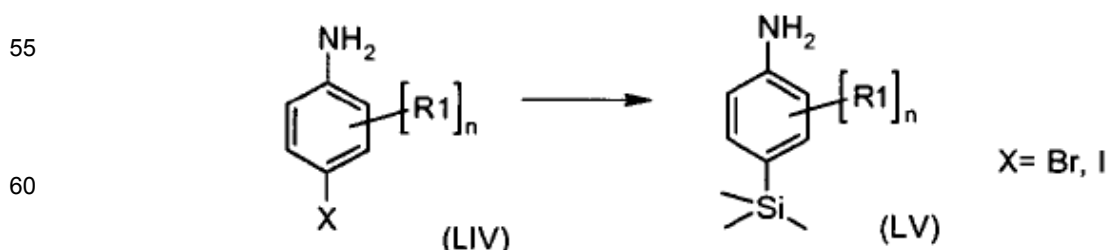


40

45 [0115] El benceno 1-cloro-4-nitro sustituido se pueden hacer reaccionar con un RMX_n metálico, tal como ácido ciclopropil borónico o hexametildisilazano, en un disolvente tal como xileno, utilizando un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo para producir los compuestos de fórmula (XXX). El grupo nitro se puede reducir utilizando métodos descritos en la literatura, tal como una reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, y en un disolvente, tal como etanol o acetato de etilo a temperatura ambiente, para producir los compuestos de fórmula (XXXI).

50 [0116] Alternativamente, las anilinas de fórmula (LV) se puede preparar según el esquema 7.

Esquema 7



[0117] Se pueden hacer reaccionar 4-bromo o yodo anilinas de fórmula (LIV) con por lo menos 2 equivalentes de una base organometálica fuerte, tal como n-butil litio en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de -100°C a -20°C, seguido de la desactivación del intermedio de especies de aril litio con un electrófilo, tal como cloruro de trimetil sililo, para producir los compuestos de fórmula (LV).

[0118] Se entenderá que cuando existen grupos funcionales apropiados, los compuestos de fórmula (I) o cualquier intermedio utilizado en su preparación se pueden derivar mediante uno o más métodos sintéticos estándar utilizando reacciones de sustitución, oxidación, reducción o división. Entre las estrategias de sustitución particulares se incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento.

[0119] Por ejemplo, los grupos bromuro o cloruro de arilo se pueden convertir a yoduros de arilo utilizando una reacción de Finkelstein que utiliza una fuente de yoduro, tal como yoduro de sodio, un catalizador, tal como yoduro de cobre y un ligando, tal como trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexano diamina en un disolvente tal como 1,4-dioxano y calentando la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Los aril trialquilsilanos se pueden convertir en yoduros de arilo mediante el tratamiento del silano con una fuente de yoduro, tal como monocloruro de yodo, en un disolvente tal como diclorometano con o sin un ácido de Lewis, tal como tetrafluoroborato de plata a una temperatura desde -40°C hasta reflujo.

[0120] En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria (-NH₂) se pueden alquilar utilizando un proceso de alquilación reductiva que utiliza un aldehído o una cetona y un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético alrededor de temperatura ambiente. Los grupos de amina secundaria (-NH-) se pueden alquilar de manera similar utilizando un aldehído.

[0121] En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria o secundaria se pueden convertir en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') mediante acilación. La acilación se puede conseguir mediante la reacción con un cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, o mediante la reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. De manera similar, los grupos amina se pueden convertir en grupos sulfonamida (-NH₂SO₂R' o -NR'SO₂R') mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los grupos amina primaria o secundaria se pueden convertir en grupos urea (-NHCONR'R" o -NRCONR'R") mediante la reacción con un isocianato apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

[0122] Se puede obtener una amina (-NH₂) mediante la reducción de un grupo nitro (-NO₂), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono, en un disolvente, tal como, acetato de etilo o un alcohol por ejemplo metanol. Alternativamente, la transformación se puede llevar a cabo mediante reducción química utilizando, por ejemplo, un metal, por ejemplo estaño o hierro, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico.

[0123] En un ejemplo adicional, se pueden obtener grupos amina (-CH₂NH₂) mediante la reducción de nitrilos (-CN), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono, o níquel Raney, en un disolvente, tal como un éter, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura desde -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

[0124] En un ejemplo adicional, los grupos amina (-NH₂) se pueden obtener a partir de grupos ácido carboxílico (-CO₂H) mediante la conversión en la correspondiente acil azida (-CON₃), restructuración Curtius y la hidrólisis del isocianato resultante (-N=C=O).

[0125] Los grupos aldehído (-CHO) se pueden convertir en grupos amina (-CH₂NR'R'') mediante aminación reductora utilizando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético alrededor de temperatura ambiente.

[0126] En un ejemplo adicional, los grupos aldehído se pueden convertir en grupos alqueno (-CH=CHR') mediante la utilización de la reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons utilizando un fosforano o fosfonato adecuado bajo condiciones estándar conocidas por los expertos en la materia.

[0127] Los grupos aldehído se pueden obtener mediante la reducción de grupos éster (tales como -CO₂Et) o nitrilos (-CN) utilizando hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Alternativamente, los grupos aldehído se pueden obtener mediante la oxidación de grupos alcohol utilizando cualquier agente oxidante adecuado conocido por los expertos en la materia.

[0128] Los grupos éster (-CO₂R') se pueden convertir en el correspondiente grupo ácido (-CO₂H) mediante una hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza del R. Si el R es t-butilo, la hidrólisis catalizada por ácido se puede conseguir por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o mediante el tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico en un disolvente acuoso.

[0129] Los grupos ácido carboxílico (-CO₂H) se pueden convertir en amidas (CONHR' o -CONR'R") mediante la reacción con una amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

[0130] En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos se pueden alargar en un carbono (es decir, -CO₂H a -CH₂CO₂H) mediante la conversión al correspondiente cloruro de ácido (-COCl) seguido de la síntesis de Arndt-Eistert.

[0131] En un ejemplo adicional, los grupos -OH se pueden generar a partir del correspondiente éster (por ejemplo -CO₂R'), o aldehído (-CHO) mediante reducción, utilizando por ejemplo un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio en dietil éter o tetrahidrofurano, o borohidruro de sodio en un disolvente, tal como metanol. Alternativamente, un alcohol se puede preparar mediante la reducción del correspondiente ácido (-CO₂H), utilizando por ejemplo hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, o utilizando borano en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

[0132] Los grupos alcohol se pueden convertir en grupos salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfonilo, tales como un alquilsulfonilo, por ejemplo trifluorometilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo p-toluensulfonilo utilizando condiciones conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, un alcohol puede reaccionar con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano) para producir el correspondiente cloruro. También se puede utilizar una base (por ejemplo trietilamina) en la reacción.

[0133] En otro ejemplo, los grupos alcohol, fenol o amida se pueden alquilar acoplando un fenol o una amida con un alcohol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina y un activador, tal como dietil-, diisopropil-, o dimetilazodicarboxilato. Alternativamente, la alquilación se pueden conseguir mediante desprotonación utilizando una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio seguido de la posterior adición de un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo.

[0134] Los sustituyentes halógenos aromáticos en los compuestos se pueden someter a un intercambio de halógeno-metal mediante el tratamiento con una base, por ejemplo, una base de litio, tal como n-butilo o t-butil litio, opcionalmente a baja temperatura, por ejemplo alrededor de -78°C, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y a continuación se desactiva la reacción con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. De este modo, por ejemplo, se puede introducir un grupo formilo utilizando N,N-dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes halógenos aromáticos se pueden someter alternativamente a reacciones catalizadas por metales (por ejemplo, paladio o cobre) para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heterarilo, alqueno, alquino, tio- o amino. Los procedimientos adecuados que se pueden utilizar incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

[0135] Los sustituyentes halógenos aromáticos también pueden experimentar un desplazamiento nucleofílico después de la reacción con un nucleófilo apropiado, tal como una amina o un alcohol. De manera ventajosa, dicha reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada en presencia de radiación de microondas.

[0136] Los compuestos de la presente invención se analizan por su capacidad de inhibir la actividad y la activación de MEK (ensayos primarios) y por sus efectos biológicos en las células en crecimiento (ensayos secundarios) tal como se describe a continuación. Los compuestos de la presente invención que tienen una IC₅₀ inferior a 5 μM (más preferiblemente inferior a 0,1 μM, lo más preferiblemente inferior a 0,01 μM) en el ensayo de actividad de MEK del Ejemplo 1, una IC₅₀ inferior a 5 μM (más preferiblemente inferior a 1 μM, incluso más preferiblemente inferior a 0,1 μM, lo más preferible inferior a 0,01 μM) en el ensayo de activación de MEK del ejemplo 2, EC₅₀ inferior a 10 μM (más preferiblemente inferior a 1 μM, incluso más preferiblemente inferior a 0,5 μM, lo más preferiblemente inferior a 0,1 μM) en el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 3, y/o EC₅₀ inferior a 10 μM (más preferiblemente inferior a 1 μM, incluso más preferiblemente inferior a 0,5 μM, lo más preferible inferior a 0,1 μM) en el ensayo de fosforilación

de ERK del ejemplo 4, son útiles como inhibidores de MEK.

[0137] La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en la presente invención. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento anormal de células o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). Las presentes composiciones son también útiles para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

[0138] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar una enfermedad autoinmune, un trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, humano). Entre los ejemplos de dichas enfermedades/trastornos se incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad de riñón poliquístico, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo del trasplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo del trasplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático, e infecciones virales, tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr virus (EBV). El dolor crónico, para los objetivos de la presente invención, incluye, pero sin limitación, dolor idiopático y dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia, hipotiroidismo, inflamación, artritis, y dolor después de las operaciones. El dolor neuropático se asocia con numerosas condiciones que incluyen, pero sin limitación, inflamación, dolor después de las operaciones, dolor del miembro fantasma, dolor de trasero, gota, neuralgia trigeminal, dolor herpético o postherpético agudo, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión tisular, amputación de extremidades, dolor de artritis y lesión nerviosa entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

[0139] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes) en un mamífero (por ejemplo, humano).

[0140] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, humano).

[0141] La presente invención incluye un compuesto de fórmula I para utilizar en un método de inhibición del crecimiento anormal de células o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). También se incluye en la presente invención un compuesto de fórmula I para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano).

[0142] La presente invención describe un método de inhibición del crecimiento anormal de células o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como los descritos en la presente invención. La presente invención también describe un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en la presente invención.

[0143] La presente invención describe un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune, trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos, y que comprende además opcionalmente un segundo agente quimioterapéutico. Ejemplos de dichas enfermedades/trastornos incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones de la diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad renal poliquística, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo del trasplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo del trasplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático e infecciones virales, tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr virus (EBV).

[0144] La presente invención describe un método de tratamiento de la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico.

[0145] La presente invención describe un método de prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico.

[0146] La presente invención describe un método de utilización de los presentes compuestos para el diagnóstico o tratamiento in vitro, in situ, e in vivo de células de mamíferos, organismos o condiciones patológicas asociadas.

[0147] También se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de eliminar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, la presente invención describe además un método de sensibilización de células anormales en un mamífero (por ejemplo, humano) para el tratamiento con radiación que comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de células anormales al tratamiento con radiación.

[0148] La admisnitración de los compuestos de la presente invención (de aquí en adelante "el compuesto o compuestos activos" se puede realizar mediante cualquier método que permita la liberación de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, por inhalación y administración rectal.

[0149] La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto en tratamiento, la gravedad del trastorno o condición, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico. Sin embargo, una dosis eficaz en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un humano de 70 kg, esto representaría aproximadamente de 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden utilizar incluso dosis más grandes sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis más grandes se dividan primero en diversas dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

[0150] El compuesto activo se puede aplicar como terapia única o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o antiinflamatorios, por ejemplo los descritos en la presente invención. Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir mediante una dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

[0151] La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación prolongada, solución, suspensión, para inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión estériles, para la administración tópica como pomada o crema o para la administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis exactas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la presente invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

[0152] Las formas de admisnitración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensions de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación, si se desea, se pueden tamponar de manera adecuada.

[0153] Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo, para la administración oral, se pueden utilizar comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes de unión, tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son útiles a menudo útiles para la obtención de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden utilizar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Por lo tanto, los materiales

preferidos incluyen la lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo en las mismas se pueden combinar con varios agentes edulcorantes o aromaizantes, materiales colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

[0154] Los métodos de preparación de varias composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15.ª edición (1975).

EJEMPLOS

Abreviaturas

[0155]

nBu Li n-Butil litio
 CDCl₃ cloroformo deuterado
 CD₃OD Metanol deuterado
 DCM Diclorometano
 DIPEA Diisopropiletilamina
 DMF Dimetilformamida
 DMSO Dimetilsulfóxido
 Dppf 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno
 EDCI Clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
 Et₃N Trietilamina
 HATU Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 HCl ácido clorhídrico
 Hyflo® tierra de diatomeas
 HOBt 1-Hidroxibenzotriazol
 IMS Alcohol metilado industrial
 K₃PO₄ Fosfato potásico tribásico
 LHMDS bis(trimetilsilil)amida de litio
 MeOH Metanol
 NaOH Hidróxido de sodio
 Pd(PPh₃)₄ Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
 Pd₂dba₃ Tris-(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
 Si-PPC Cartucho para cromatografía "flash" de sílice preenvasado: Isolute® SPE, Biotage SNAP® o ISCO Redisep®
 SCX-2 Isolute® sorbente basado en sílice con un grupo funcional de ácido propilsulfónico unido químicamente
 THF Tetrahidrofurano

[0156] Condiciones experimentales generales

[0157] Se registraron espectros RMN de ¹H a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Varian Unity Inova (400MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: br = señal amplia, s = singulete, d = doblete, dd = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete.

[0158] Los experimentos con Cromatografía Líquida de Alta – Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (RT) e iones de masa asociados se realizaron utilizando uno de los siguientes métodos.

[0159] Método A: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Waters Micromass ZQ unido a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con un detector con dispositivo de diodos. Este sistema utiliza una columna Higgins Clipseus 5 micras C₁₈ 100 x 3,0mm y una velocidad de flujo de 1 ml/ minuto. El sistema inicial de disolventes fue un 95% agua que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente A) y acetonitrilo al 5% que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) para el primer minuto seguido de un gradiente de hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 5 minutos más.

[0160] Método B: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Waters Platform LC unido a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con un detector con dispositivo de diodos y 100 automuestreadores en posición utilizando una columna Phenomenex Luna C 18 (2) 30 x 4,6mm y una velocidad de

fijo de 2 ml/min. El sistema de disolventes fue un 95% agua que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente A) y acetonitrilo al 5% que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) para los primeros 0,5 min seguido de un gradiente de hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 0,5 minutos más.

[0161] Se llevaron a cabo experimentos con microonadas utilizando un Personal Chemistry Emrys Initiator™ o Optimizer™, que utiliza un resonador de modo individual y un ajuste de campo dinámico, produciendo ambos reproducibilidad y control. Se puede conseguir una temperatura de 40-250°C y alcanzar presiones de hasta 20 bar.

[0162] EJEMPLO 1: Ensayo de MEK (ensayo de actividad de MEK)

[0163] Se utiliza MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática a una concentración final en el ensayo de quinasa de 15 nM.

[0164] El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 50 µM utilizando GST-ERK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofocianina (XL665) y un anticuerpo de ERK anti-fosfo (ThR²02/TyR²04) conjugado a criptato de europio. Estos se utilizan a una concentración final de 4 µg/ml y 0,84 µg/ml, respectivamente. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 fosforilada por duplicado en ThR²02 y TyR²04. Cuando ambos anticuerpos están unidos a ERK1 (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina tiene lugar después de la excitación a 340 nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

[0165] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[0166] La IC₅₀ se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[0167] Los compuestos de los ejemplos 5-14 mostraron una IC₅₀ inferior a 1 µM en el ensayo descrito en el ejemplo 1.

[0168] EJEMPLO 2 Ensayo bRaf (ensayo de activación de MEK)

[0169] Se utiliza bRaf mutante activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática

[0170] El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 200 µM utilizando GST-MEK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando HTRF y reactivos suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofocianina (XL665) y un anticuerpo de MEK anti-fosfo (Ser217/Ser221) conjugado a criptato de europio. El anticuerpo anti-fosfo reconoce MEK fosforilada por duplicado en Ser217 y Ser221 o fosforilada únicamente en Ser217. Cuando ambos anticuerpos están unidos a MEK (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina tiene lugar después de la excitación a 340 nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

[0171] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[0172] La IC₅₀ se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[0173] EJEMPLO 3 Ensayo de proliferación celular

[0174] Los compuestos se analizan en un ensayo de proliferación celular utilizando las siguientes líneas celulares:

[0175] Carcinoma colorectal humano HCT116 (ATCC)

[0176] Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

[0177] Ambas líneas celulares se mantienen en un medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) complementado con FCS al 10% a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂.

[0178] Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83%. Las células se desarrollan durante 72 horas más y se añade a cada pocillo un volumen igual de reactivo CellTiter-Glo (Promega). Esto lisa las células y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP liberado (y por tanto proporcional al número de células en el pocillo) que se puede detectar utilizando un luminómetro multipocillo.

[0179] La EC₅₀ se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

[0180] En este ensayo, los compuestos de los ejemplos 5-11 y 13-14 mostraron una EC₅₀ inferior a 10 µM en ambas líneas celulares. El compuesto del título del ejemplo 12 mostró una EC₅₀ inferior a 0,1 µM en la línea celular HCT116.

[0181] EJEMPLO 4 Ensayo basado en células fosfo-ERK

[0182] Los compuestos se analizan en un ELISA basado en células fosfo-ERK utilizando las siguientes líneas celulares:

[0183] Carcinoma colorrectal humano HCT116 (ATCC)

[0184] Melanoma maligno humano A375 (ATCC)

[0185] Ambas líneas celulares se mantienen en un medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) complementado con FCS al 10% a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂.

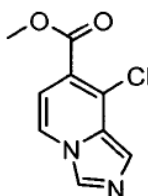
[0186] Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83%. Las células se desarrollan durante 2h ó 24 h más, se fijan con formaldehído (2% final) y se permeabilizan con metanol. Después de bloquearlas con BSA al 3%-TBST, las células fijadas se incuban con un anticuerpo primario (ERK de conejo anti-fosfo) durante la noche a 4°C. Las células se incuban con yoduro de propidio (colorante fluorescente de ADN) y la detección de p-ERK celular se realiza utilizando un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado al colorante fluorescente Alexa Fluor 488 (Molecular probes). La fluorescencia se analiza utilizando el Acumen Explorer (TTP Labtech), un citómetro de microplacas de rastreo por láser y la señal de Alexa Fluor 488 se normaliza a la señal de PI (proporcional al número de células).

[0187] La EC₅₀ se define como la concentración a la cual un compuesto determinado consigue una señal a medio camino entre la línea base y la respuesta máxima. Los valores de EC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

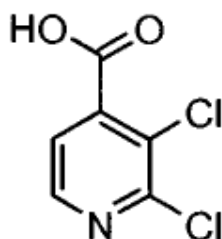
[0188] En este ensayo, los compuestos de los ejemplos 5-11 y 13-14 mostraron una EC₅₀ inferior a 0,2 µM en ambas líneas celulares. El compuesto del título del ejemplo 12 mostró una EC₅₀ inferior a 0,2 µM en la línea celular HCT116.

[0189] SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,5-a]PIRIDINAS

[0190] Éster metílico del ácido 8-cloro-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

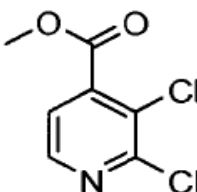


[0191] Etapas 1: Ácido 2,3-Dicloro-isonicotínico



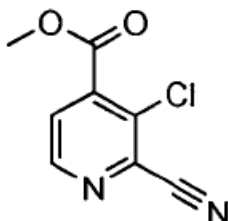
[0192] A una solución de diisopropilamina (7,0 mL, 50 mmol) en THF anhidro (100 mL) a -25°C se añadió gota a gota una solución de nBuLi 1,6M en hexanos (31 mL, 50 mmol) bajo atmósfera inerte. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se añadió 2,3-dicloropiridina. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas, a continuación se vertió sobre dióxido de carbono sólido y se envejeció durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se lavó con dietil éter (3 x 40 mL), a continuación se enfrió hasta 0°C, se acidificó con HCl concentrado (aproximadamente 5 mL) y se extrajo con dietil éter (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (7,7 g, 80%). ¹H RMN (d₆-DMSO, 400MHz) 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

[0193] Etapla 2: Éster metílico del ácido 2,3-dicloro-isonicotínico



[0194] A una suspensión de ácido 2,3-dicloro-isonicotínico (7,7 g, 40 mmol) en diclorometano (45 mL) se añadieron DMF (0,1 mL) y cloruro de oxalilo (17,5 mL, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno, a continuación se enfrió hasta 0°C y se disolvió en metanol (135 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida para producir un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un aceite incoloro que cristalizó en reposo (7,9 g, 96%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

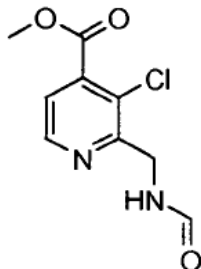
[0195] Etapla 3: Éster metílico del ácido 3-cloro-2-ciano-isonicotínico



[0196] Se cargó con un vial de microondas con éster metílico del ácido 2,3-dicloro-isonicotínico (7,6 g, 36,9 mmol), cianuro de zinc (4,75 g, 40,6 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,0 g, 0,9 mmol) y DMF (37 mL), a continuación se tapó, se evacuó y se retrorellenó con nitrógeno. La solución de reacción se sometió a radiación microondas, calentando a 190°C durante 20 minutos, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se lavó posteriormente con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua, seguido de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, a continuación una solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente 0% a 100%,

acetato de etilo en ciclohexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3,1 g, 43%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) 8.70 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

[0197] Etap 4: Éster metílico del ácido 3-cloro-2-formilaminometil-isonicotínico

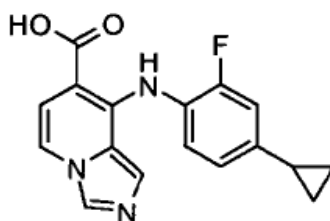


[0198] Se desgasificó una mezcla de éster metílico del ácido 3-cloro-2-ciano-isonicotínico (2,9 g, 14,8 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (293 mg) en ácido acético (65 mL) y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (1 bar) durante 18 horas y a continuación se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo que se disolvió en metanol y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 de 50 g, se elutó con metanol seguido de una solución 2M en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron bajo presión reducida para producir un residuo. El residuo se disolvió en una mezcla de ácido fórmico (40 mL) y anhídrido acético (8 mL), que se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se extrajeron bajo presión reducida para producir un residuo que se disolvió en diclorometano. La solución resultante se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, la fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron bajo presión reducida para producir un residuo que se sometió a cromatografía en columna (Si-PPC, gradiente 0% a 10%, metanol en diclorometano). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (1.5 g, 44%). LCMS (método B): RT = 2,15 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229$.

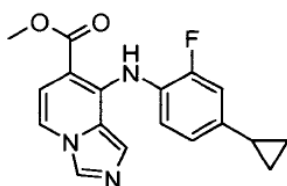
[0199] Etap 5: Éster metílico del ácido 8-Cloro-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

[0200] Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 3-cloro-2-formilaminometil-isonicotínico (1,5 g, 6,6 mmol) y oxicloruro de fósforo (1,3 mL, 14,2 mmol) en tolueno (80 mL) a 90°C durante 15 minutos, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,3 g, 93%). LCMS (método B): RT = 2,38 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211$.

[0201] Ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



[0202] Etap 1: Éster metílico del ácido 8-(4-Ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

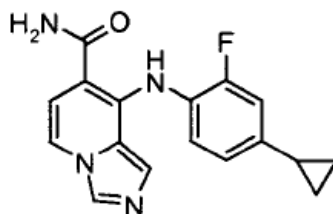


[0203] Se desgasificó una suspensión de éster metílico del ácido 8-cloro-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (105 mg, 0,50 mmol), 4-ciclopropil-2-fluoroanilina (101 mg, 0,60 mmol), Pd₂dba₃ (18 mg, 0,02 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (37 mg, 0,08 mmol) y K₃PO₄ (148 mg, 0,70 mmol) en tolueno (2 mL) y a continuación se calentó hasta 100°C durante 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, a continuación se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 de 10 g que se eluyó con metanol seguido de una solución 2 M de amoníaco en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 10%, acetato de etilo en diclorometano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (68 mg, 42%). LCMS (método B): RT = 3,45 min, [M+H]⁺ = 326.

[0204] Etapas 2: Ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

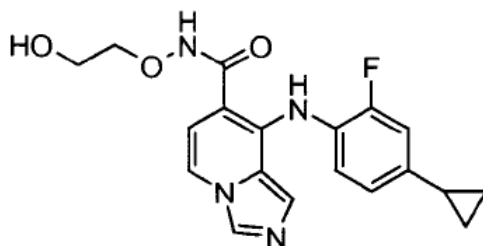
[0205] Se calentó una suspensión de éster metílico del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (0,28 g, 0,86 mmol) y NaOH 1M (1,03 mL, 1,03 mmol) en IMS (5 mL) hasta 65°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 1M para ajustar el pH a 2. El precipitado formado se filtró y se secó en una pistola de secado a 40°C durante 18 horas para producir el compuesto del título como un sólido crema (0,22 g, 81%). LCMS (método B): RT = 2,84 min, [M+H]⁺ = 312.

[0206] EJEMPLO 5: Amida del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

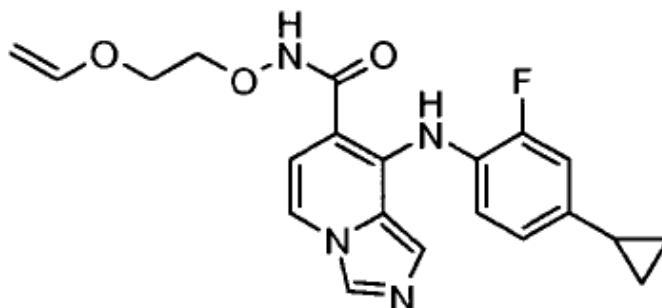


[0207] A una solución de éster metílico del ácido 8-(4-ciclopropilo-2-fluoro-feniloamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (23 mg, 0,07 mmol) en IMS (1,0 mL) se añadió una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,10 mL, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno, y a continuación se disolvió en DMF (1 mL). Se añadieron secuencialmente cloruro de amonio (7 mg, 0,13 mmol), N-N-diisopropiletilamina (47 µL, 0,27 mmol) y HATU (51 mg, 0,13 mmol), antes de agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (5g). A continuación se lavó el cartucho con metanol y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2 M en MeOH. El eluyente se recogió y concentró para producir un residuo. El residuo se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 5%, metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (5 mg, 23%). LCMS (método A): RT = 6,64 min, [M+H]⁺ = 311. ¹H RMN (CD₃OD) 8.18 (1H, d, J = 0.88 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.40, 0.97 Hz), 7.13 (1H, t, J = 8.28 Hz), 6.93-6.86 (3 H, m), 6.35 (1H, s), 1.98-1.90 (1 H, m), 1.05-0.97 (2 H, m), 0.73-0.68 (2H, m).

[0208] EJEMPLO 6: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



[0209] Etapla 1: (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

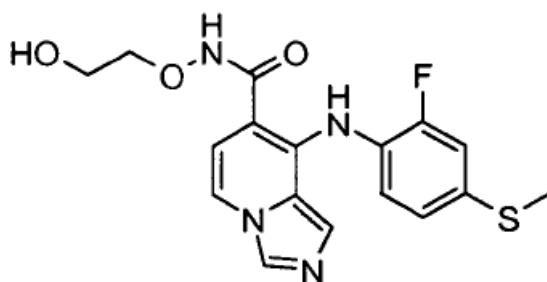


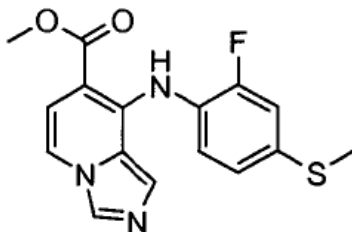
[0210] A una solución de éster metílico del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (68 mg, 0,21 mmol) en IMS (2,5 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 M (0,25 mL, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno, y a continuación se suspendió en THF (4 mL). A continuación se añadieron secuencialmente O-(2-Vinilooxi-etil)-hidroxilamina (43 mg, 0,42 mmol), N-N-diisopropiletilamina (0,14 mL, 0,84 mmol), EDCI (81 mg, 0,42 mmol) y HOBt (57 mg, 0,42 mmol), antes de agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro sódico antes de secarse (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 5%, metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (56 mg, 67%). LCMS (método B): RT = 3,02 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397$.

[0211] Etapla 2: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

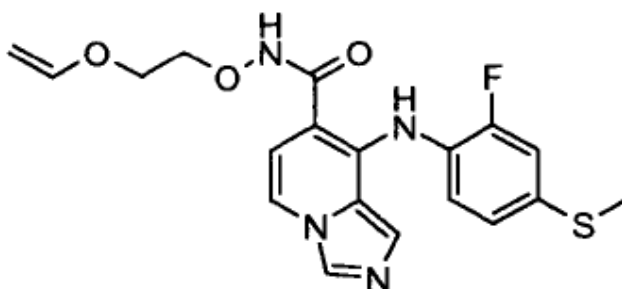
[0212] Se disolvió (2-vinilooxi-etoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (56 mg, 0,14 mmol) en metanol y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (5g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH_3 2M en MeOH. El eluyente se recogió y se concentró para producir un residuo. El residuo se sometió a cromatografía flash (Si-PPC, gradiente 0% a 20%, metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (37 mg, 71 %). LCMS (método A): RT = 6,40 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371$. ^1H RMN ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): 8.20 (1 H, d, J = 0.71 Hz), 7.67-7.65 (1 H, m), 7.17-7.11 (1 H, m), 6.94-6.87 (2 H, m), 6.73 (1 H, d, J = 7.38 Hz), 6.39 (1 H, s), 4.00-3.97 (2 H, m), 3.75-3.72 (2 H, m), 1.98-1.89 (1 H, m), 1.04-0.98 (2 H, m), 0.73-0.68 (2 H, m).

[0213] EJEMPLO 7: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 8-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



[0214] Etapa 1: Éster metílico del ácido 8-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

[0215] Se desgasificó una suspensión de éster metílico del ácido 8-cloro-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (223 mg, 1,06 mmol), 2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamina (200 mg, 1,27 mmol), Pd₂dba₃ (39 mg, 0,04 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (79 mg, 0,17 mmol) y K₃PO₄ (315 mg, 1,48 mmol) en tolueno (4 mL) y a continuación se calentó a 100°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua seguido de una solución saturada de cloruro sódico, antes de cargarse en un cartucho Isolute® SCX-2 de 10 g, el cual se eluyó con metanol, y a continuación una solución 2 M de amoníaco en metanol. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío para producir un residuo. El residuo se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 10%, acetato de etilo en diclorometano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (136 mg, 39%). LCMS (método B): RT = 3,26 min, [M+H]⁺ = 332.

[0216] Etapa 2: (2-vinilooxi-etoxi)-amida del ácido 8-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

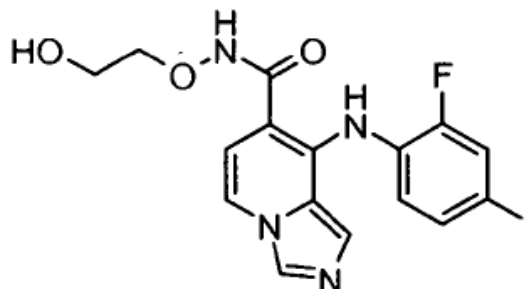
[0217] A una solución de éster metílico del ácido 8-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (136 mg, 0,41 mmol) en IMS (10 mL) se añadió una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,82 mL, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno, y a continuación se suspendió en THF (10 mL). Se añadieron secuencialmente O-(2-viniloxy-etil)-hidroxilamina (84 mg, 0,82 mmol), N-N-diisopropiletilamina (0,28 mL, 1,64 mmol), EDCI (157 mg, 0,82 mmol) y HOBt (111 mg, 0,82 mmol), antes de agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash (Si-PPC, gradiente 0% a 100%, acetato de etilo en diclorometano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (160 mg, 97%). LCMS (método B): RT = 2,91 min, [M+H]⁺ = 403.

[0218] Etapa 3: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 8-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

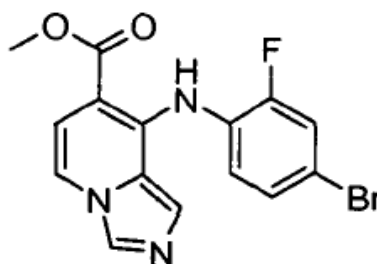
[0219] Se disolvió (2-viniloxy-etoxi)-amida del ácido 8-(2-fluoro-4-metilsulfanil-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (160 mg, 0,40 mmol) en metanol y se cargó sobre un cartucho Isolute® SCX-2 (10g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2M en MeOH. Se recogió el eluyente y se concentró para producir un residuo, el cual se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 10%, metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (77 mg, 51%). LCMS (método A): RT = 5,96 min, [M+H]⁺ = 377. ¹H RMN (DMSO-d₆) 11.54 (1 H, s),

10.51 (1 H, s), 8.29 (1 H, d, $J = 0.80$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 7.37, 0.94$ Hz), 7.24-7.16 (2 H, m), 7.06 (1 H, dd, $J = 8.38, 2.11$ Hz), 6.80-6.74 (1 H, m), 6.39 (1 H, s), 4.70 (1 H, s), 3.86 (2 H, t, $J = 4.95$ Hz), 3.57 (2 H, t, $J = 4.95$ Hz), 2.49 (3 H, s).

5 **[0220]** EJEMPLO 8: 2-hidroxi-etoxi-amida del ácido 8-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

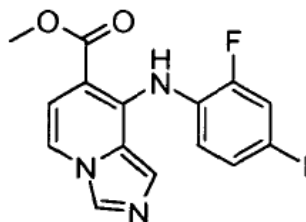


20 **[0221]** Etapas 1: Éster metílico del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



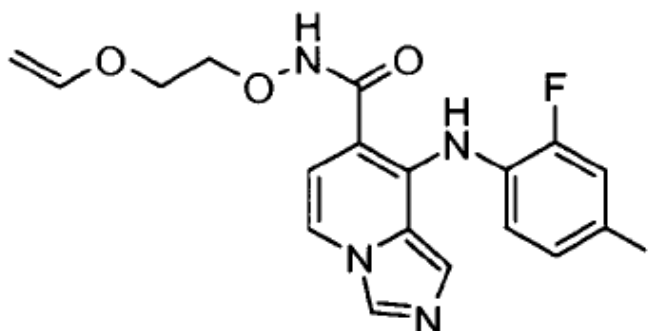
35 **[0222]** Se desgasificó una suspensión de éster metílico del ácido 8-cloro-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (500 mg, 2,38 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (543 mg, 2,86 mmol), Pd_2dba_3 (110 mg, 0,12 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (224 mg, 0,48 mmol) y K_3PO_4 (710 mg, 3,33 mmol) en tolueno (10 mL) y a continuación se calentó a 100°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, a continuación se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 de 10 g que se eluyó con metanol y a continuación una solución 2 M de amoníaco en metanol. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 20%, acetato de etilo en DCM) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (240 mg, 28%). LCMS (método B): RT = 3,40 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364/366$.

45 **[0223]** Etapas 2: Éster metílico del ácido 8-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



[0224] Se calentó a 110°C durante 26 horas bajo una atmósfera de argón una mezcla de éster metílico del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (235 mg, 0,65 mmol), yoduro de cobre (I) (6 mg, 0,03 mmol), yoduro de sodio (195 mg, 1,3 mmol) y trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexano diamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se cargó en un cartucho Isololute® SCX-2 (10 g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2 M en MeOH. El eluyente se recogió y se concentró para producir un residuo. El residuo se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 20%, acetato de etilo en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (182 mg, 67%). LCMS (método B): RT = 3,45 min, [M+H]⁺ = 412.

[0225] Etapas 3: (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 8-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

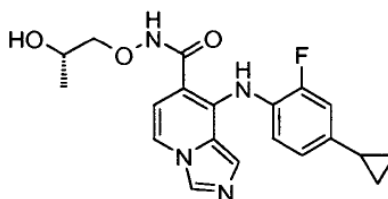


[0226] A una solución de éster metílico del ácido 8-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (200 mg, 0,49 mmol) en IMS (10 mL) se añadió una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (1,0 mL, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno, y a continuación se suspendió en THF (10 mL). Se añadieron secuencialmente O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (103 mg, 1,0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,34 mL, 1,96 mmol), EDCI (192 mg, 1,0 mmol) y HOBT (135 mg, 1,0 mmol) antes de agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación una solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 100%, acetato de etilo en diclorometano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (151 mg, 64%). LCMS (método B): RT = 3,05 min, [M+H]⁺ = 483.

[0227] Etapas 4: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 8-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

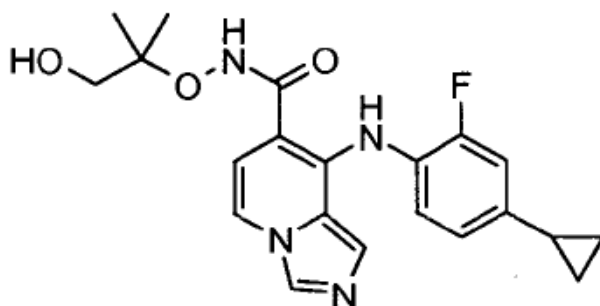
[0228] Se disolvió (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 8-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (151 mg, 0,31 mmol) en metanol y se cargó en un cartucho Isololute® SCX-2 (10g). A continuación, se lavó el cartucho con metanol y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2M en MeOH. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron para producir un residuo que se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 10%, metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (115 mg, 81%). LCMS (método A): RT = 6,36 min, [M+H]⁺ = 457. ¹H RMN (CD₃OD): 8.27 (1H, d, J = 0.85 Hz), 7.80-7.77 (1H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.49-7.46 (1H, m), 6.95 (1H, t, J = 8.48 Hz), 6.76 (1 H, d, J = 7.37 Hz), 6.68 (1 H, s), 4.00-3.94 (2 H, m), 3.75-3.71 (2 H, m).

[0229] EJEMPLO 9: ((S)-2-hidroxi-propoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



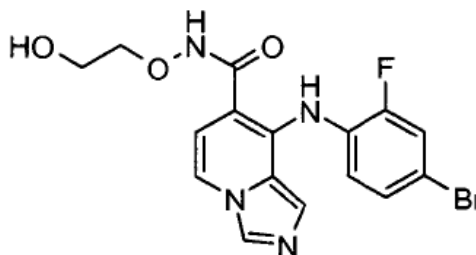
[0230] Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una suspensión de ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (0,11 g, 0,35 mmol), EDCI (0,081g, 0,42 mmol), HOBt (0,057g, 0,42 mmol), DIPEA (0,085 mL, 0,88 mmol) y clorhidrato de (S)-1-aminoxipropan-2-ol (0,05 g, 0,39 mmol) en DMF (1,5 mL). La mezcla de reacción se dividió entre DCM (5 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase orgánica se lavó con agua (5 mL), seguido de una solución saturada de cloruro sódico (5 mL), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 60%, acetato de etilo en DCM) para producir un sólido amarillo pegajoso, que se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa (columna Gemini 5 micras C₁₈ 250x21.20mm, ácido fórmico al 0,1%, gradiente acetonitrilo/agua, 5 a 98%, tiempo de rampa de 20 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (38 mg, 27%). LCMS (método A): RT = 6,87 min, [M+H]⁺ = 385. ¹H RMN (DMSO-d₆) 10.54 (1H, s), 8.27 (1 H, s), 7.76 (1H, dd, J = 7.37, 0.93 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.37 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 11.87, 1.95 Hz), 6.95-6.89 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 7.33 Hz), 6.27 (1H, s), 3.89-3.79 (1H, m), 3.72-3.62 (2H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.34 Hz), 0.99-0.93 (2H, m), 0.76-0.67 (2H, m).

[0231] EJEMPLO 10: (2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

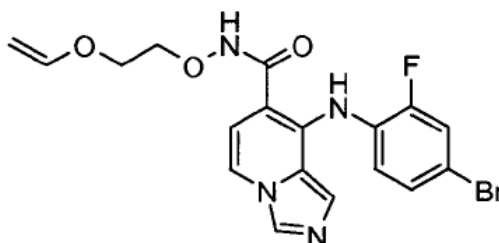


[0232] Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una suspensión de ácido 8-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (0,11 g, 0,35 mmol), EDCI (0,081g, 0,42 mmol), HOBt (0,057g, 0,42 mmol), DIPEA (0,085 mL, 0,88 mmol) y clorhidrato de 2-aminoxipropan-1-ol (0,055g, 0,39 mmol) en DMF (1,5 mL). La mezcla de reacción se dividió entre DCM (5 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). La fase orgánica se lavó con agua (5 mL), seguido de una solución saturada de cloruro sódico (5 mL), a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 40%, acetato de etilo en DCM) para producir un sólido amarillo, que se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa (columna Gemini 5 micras C₁₈ 250x21.20mm, ácido fórmico al 0,1 %, gradiente acetonitrilo/agua, 5 a 98%, tiempo de rampa de 20 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (11 mg, 8%). LCMS (método A): RT = 7,57 min, [M+H]⁺ = 399. ¹H RMN (DMSO-d₆): 10.37 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J = 7.35, 0.95 Hz), 7.14 (1H, s), 7.02-6.93 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.28 Hz), 6.82 (1H, s), 6.27 (1H, s), 1.99-1.90 (1H, m), 1.15 (6H, s), 0.99-0.92 (2H, m), 0.73-0.67 (2H, m).

[0233] EJEMPLO 11: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



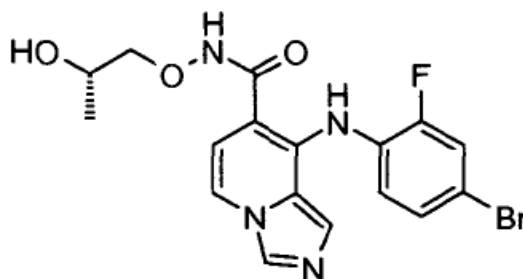
[0234] Etapa 1: (2-vinilooxi-etoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]

piridina-7-carboxílico

[0235] A una solución de éster metílico del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-feniloamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) en IMS (3 mL) se añadió una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,3 mL, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 2 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno, y a continuación se suspendió en THF (3 mL). A continuación, se añadieron secuencialmente O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (29 mg, 0,28 mmol), N,N diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,56 mmol), EDCI (54 mg, 0,28 mmol) y HOBt (38 mg, 0,28 mmol) antes de agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro sódico. Se aisló la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 100%, acetato de etilo en diclorometano) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (40 mg, 65%). LCMS (método B): RT = 2,98 min, [M+H]⁺ = 435/437.

[0236] Etapas 2: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

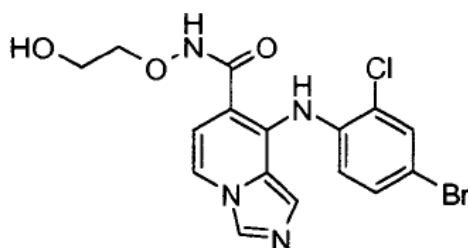
[0237] Se disolvió en metanol (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (40 mg, 0,09 mmol) y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (5 g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2M en MeOH. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron para producir un residuo que se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 20%, metanol en diclorometano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (11 mg, 29%). LCMS (método A): RT = 6,06 min, [M+H]⁺ = 409/411. ¹H RMN (CD₃OD): 8.27 (1 H, d, J = 0.85 Hz), 7.79 (1 H, dd, J = 7.39, 0.97 Hz), 7.42 (1 H, dd, J = 10.00, 2.19 Hz), 7.31 (1 H, ddd, J = 8.53, 2.20, 1.19 Hz), 7.12 (1 H, t, J = 8.60 Hz), 6.79-6.73 (1H, m), 6.65 (1 H, s), 3.97 (2 H, t, J = 4.69 Hz), 3.73 (2 H, t, J = 4.68 Hz).

[0238] EJEMPLO 12: ((S)-2-hidroxipropoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]pirimidina-7-carboxílico

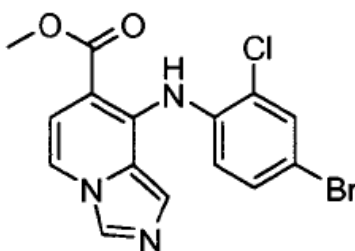
[0239] A una solución de éster metílico del ácido 8-(4-bromo-2-fluoro-feniloamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (587 mg, 1,61 mmol) en IMS (20 mL) se añadió a una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (1,7 mL, 1,7 mmol). La reacción de mezcla se calentó a 65 °C durante 2 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno, y a continuación se suspendió en dioxano (15 mL). A continuación, se añadieron EDCI (614 mg, 3,2 mmol) y HOBt (432

mg, 3,2 mmol) antes de agitar la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente clorhidrato de (S)-1-aminoxi-propan-2-ol (408 mg, 3,20 mmol) y N-N-diisopropiletilamina (1,1 mL, 6,44 mmol) antes de agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se recogió en acetato de etilo, a continuación se lavó con agua, seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 10%, metanol en diclorometano). Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron para producir un residuo que se sometió a HPLC (columna Gemini 5 micras C₁₈ 250x21.20mm, ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo en agua, gradiente 5% a 85%, tiempo de rampa de 20 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (180 mg, 26%). LCMS (método A): RT = 6,55 min, [M+H]⁺ = 423/425. ¹H RMN (CDCl₃): 10.46 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 7.36 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.31, 2.15 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.83 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.38 Hz), 6.63 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 7.33 Hz), 4.10-4.01 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 11.43, 2.28 Hz), 3.70 (1H, t, J = 10.42 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.47 Hz).

[0240] EJEMPLO 13: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

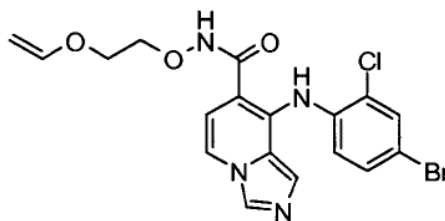


[0241] Etapa 1: Éster metílico del ácido 8-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



[0242] Se desgasificó una suspensión de éster metílico del ácido 8-cloro-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (300 mg, 1,43 mmol), 4-bromo-2-cloroanilina (354 mg, 1,72 mmol), Pd₂dba₃ (65 mg, 0,07 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (131 mg, 0,28 mmol) y K₃PO₄ (424 mg, 2,00 mmol) en tolueno (5 ml) y a continuación se calentó a 110°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico, a continuación se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 de 10 g que se eluyó con metanol y a continuación una solución 2 M de amoníaco en metanol. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 100%, acetato de etilo en DCM) para producir el compuesto del título como aceite amarillo (271 mg, 50%). LCMS (método B): RT = 3,65 min, [M+H]⁺ = 381/383.

[0243] Etapa 2: (2-vinilooxi-etoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

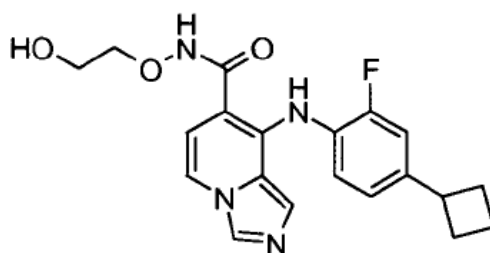


[0244] A una solución de éster metílico del ácido 8-(4-bromo-2-cloro-feniloamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (271 mg, 0,71 mmol) en IMS (10 mL) se añadió una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (0,8 mL, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 1 hora y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante formó un azeótropo con tolueno, y a continuación se suspendió en THF (10 mL). A continuación, se añadieron secuencialmente O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (89 mg, 0,87 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,30 mL, 1,73 mmol), EDCI (166 mg, 0,87 mmol) y HOBT (117 mg, 0,87 mmol) antes de agitar la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica aislada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (210 mg, 65%). LCMS (método B): RT = 3,17 min, [M+H]⁺ = 451/453.

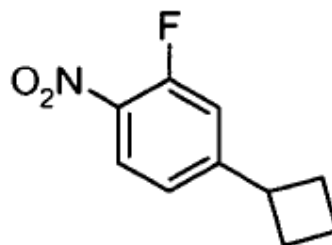
[0245] Etapas 3: 2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

Se disolvió (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 8-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (196 mg, 0,43 mmol) en metanol y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (10g). A continuación, el cartucho se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó posteriormente utilizando NH₃ 2M en MeOH. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron para producir un residuo que se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 10%, metanol en diclorometano). Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron para producir un residuo que se sometió a HPLC (columna C₁₈ preparativa, ácido fórmico al 0,1%, acetonitrilo en agua, gradiente 5% a 98%, tiempo de rampa de 20 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (43 mg, 23%). LCMS (método A): RT = 6,71 min, [M+H]⁺ = 425/427. ¹H RMN (DMSO-d₆): 11.68 (1H, s), 10.46 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 0.79 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.36 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.27 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.62, 2.29 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.63 Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.35 Hz), 6.56 (1H, s), 4.69 (1H, s), 3.87 (2H, t, J = 4.89 Hz), 3.57 (2H, m).

[0246] EJEMPLO 14: 2-hidroxietoxi amida del ácido 8-(4-ciclobutil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



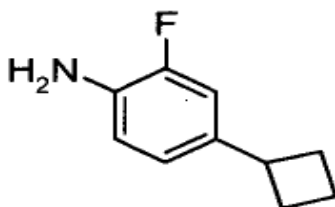
[0247] Etapas 1: 4-ciclobutil-2-fluoro-nitrobenzene



[0248] Se desgasificó una solución de éster 3-fluoro-4-nitro-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (1,8 g, 6,2 mmol), ácido ciclobutil borónico (0,78 g, 7,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,40 g, 0,5 mmol), y carbonato de cesio (aq) acuoso 2M (5 mL, 9,9 mmol) en tolueno (10 mL) con argón durante 10 minutos y a continuación se calentó hasta 90°C durante 2,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de hyflo®. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (70 mL) y agua (70 mL). La fase orgánica se aisló, a continuación se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 30%, DCM en pentano)

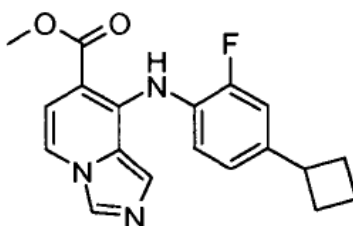
para producir el compuesto del título como un líquido amarillo (0,504 g, 42%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8.08 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.65 (1H, m), 2.33 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.84 (1H, m).

5 **[0249]** Etapla 2: 4-Ciclobutil-2-fluoroanilina



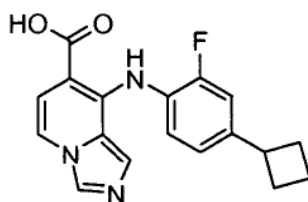
10
15
20 **[0250]** Se desgasificó con argón durante 2 minutos una solución de 4-ciclobutil-2-fluoro-nitrobenzono (0,5 g, 2,6 mmol) en IMS (5 mL), antes de añadir 10% Pd/C (0,05 g), y se fijó un globo de hidrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, antes de pasar una corriente de nitrógeno, y se filtró a través de hyflo®. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite naranja/rojo (0,31 g, 74%). ^1H RMN (CDCl_3): 6.84 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.70 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 3.58 (2H, amplio), 3.42 (1H, m), 2.28 (2H, m), 2.01 (3H, m), 1.82 (1H, m).

25 **[0251]** Etapla 3: Éster metílico del ácido 8-(4-ciclobutil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



30
35
40 **[0252]** Se desgasificó con argón durante 10 minutos una suspensión de éster metílico del ácido 8-cloro-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (250 mg, 1,2 mmol), 4-ciclobutil-2-fluoroanilina (230 mg, 1,4 mmol), Pd_2dba_3 (43 mg, 0,047 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (80 mg, 0,19 mmol) y K_3PO_4 (350 mg, 1,7 mmol) en tolueno (5 ml) y a continuación se calentó a 100°C durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de hyflo®. El filtrado se concentró al vacío, y la goma resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, eluyendo con acetato de etilo al 5% en DCM) para
45 producir el compuesto del título como un aceite amarillo (150 mg, 38%). ^1H RMN (CDCl_3): 7.95 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.01 (2H, m), 6.50 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.59 (1H, m), 2.39 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.06 (1H, m), 1.93 (1H, m).

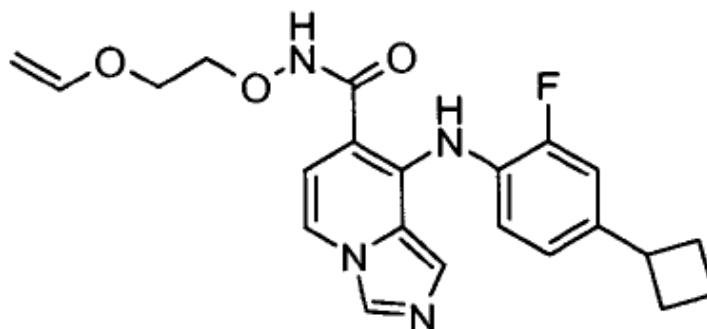
50 **[0253]** Etapla 4: Ácido 8-(4-ciclobutil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



55
60 **[0254]** Se calentó una suspensión de éster metílico del ácido 8-(4-ciclobutil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (150 mg, 0,46 mmol) y NaOH 1M (1,5 mL, 1,5

mmol) en IMS (2 mL) a 60°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se añadió ácido acético glacial para ajustar el pH a 4. El precipitado se filtró y se secó en una pistola de secado a 40°C durante 18 horas para producir el compuesto del título como un sólido cremoso (154 mg, 99%). ¹H RMN (DMSO-d₆): 10.53 (1 H, s), 8.34 (1 H, s), 7.74 (1 H, d, J = 7.3 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.24 (1 H, d, J = 11.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.23 (1 H, s), 3.61 (1H, m), 2.38 (2 H, m), 2.14 (2 H, m), 1.99 (1H, m), 1.84 (1H, m).

[0255] Etapa 5: (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclobutil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico



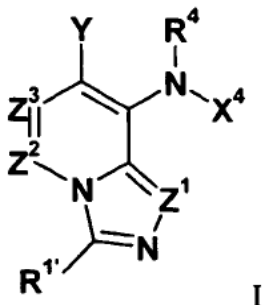
[0256] Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una suspensión de ácido 8-(4-ciclobutil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (154 mg, 0,46 mmol), EDCI (105 mg, 0,55 mmol), HOBt (74 mg, 0,55 mmol), DIPEA (0,19 mL, 1,14 mmol) y O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (52 mg, 0,50 mmol) en THF (2,5 mL). La mezcla de reacción se dividió entre DCM (20 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se aisló, a continuación se lavó con agua (20 mL), seguido de una solución saturada de cloruro sódico (20 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La goma resultante se sometió a cromatografía "flash" (Si-PPC, gradiente 0% a 100%, acetato de etilo en ciclohexano) para producir el compuesto del título como una goma marrón (149 mg, 80%). LCMS (método B): RT = 3,49 min, [M+H]⁺ = 411.

[0257] Etapa 6: (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclobutil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico

[0258] Se disolvió en metanol (2 ml) la (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 8-(4-ciclobutil-2-fluoro-fenilamino)-imidazo[1,5-a]piridina-7-carboxílico (149 mg, 0,36 mmol) y se trató con HCl 1 M (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajeron los disolventes al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Gemini 5 micras C₁₈ 250x21.20mm, ácido fórmico al 0,1%, gradiente acetonitrilo/agua, 5 a 98%, tiempo de rampa de 20 minutos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (16 mg, 11%). LCMS (método A): RT = 7,40 min, [M+H]⁺ = 385. ¹H RMN (DMSO-d₆): 11.59 (1H, s), 10.60 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.11 Hz), 6.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.33 (1H, s), 4.73 (1H, s), 3.69 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.61 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.36 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.83 (1H, m).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



y sales del mismo, donde:

Z¹ es CR¹;

R¹ es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A or NR^AR^A;

R¹ es H, alquilo C₁-C₃, halo, CF₃, CHF₂, CN, OR^A, o NR^AR^A;

en la que cada R^A es independientemente H o alquilo C₁-C₃;

Z² es CR²;

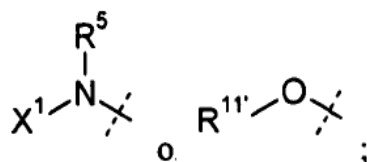
Z³ es CR³;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre H, halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆ o carbociclilo C₃-C₄;

Y es W-C(O)- o W';

W es



R⁵ es H o alquilo C₁-C₁₂;

X¹ se selecciona entre R¹¹ y -OR¹¹; cuando X¹ es R¹¹, X¹ se toma opcionalmente junto con R⁵ y el átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo saturado o insaturado de 4-7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, y R²¹;

cada R¹¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo,

o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo

5

10



20



30

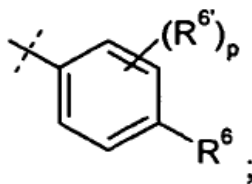


50

55

60

R^{10} es H, alquilo C_1-C_6 o carbociclilo C_3-C_4 ;
 X^4 es



R^6 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, o $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$;
 $R^{6'}$ es H, halo, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$, $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , heterociclilo, arilo, o heteroarilo;
 p es 0, 1, 2 ó 3;
 n es 0, 1, 2 ó 3;
 q es 2 ó 3;

en la que cada dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^A está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, CN, CF_3 , $-OCF_3$, $-NO_2$ oxo, $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$, $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$, y R^{21} ;

cada R^{16} , R^{17} y R^{18} es independientemente H, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, $-OCF_3$, CF_3 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-OH$, $-SH$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-OC(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-OC(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $NHC(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

o R^{16} y R^{17} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, $-OCF_3$, CF_3 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-OH$, $-SH$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-OC(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-OC(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

R^{19} y R^{20} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_{12} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -carbociclilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo;

R^{21} es alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, en la que cada miembro de R^{21} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, oxo, CN, $-OCF_3$, CF_3 , $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , $-OH$, $-SH$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)SO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-OC(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-OC(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NHC(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, $-NHC(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$, y $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)C(O)O(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

cada Y' es independientemente O, NR^{22} , o S; y

R^{22} es H o alquilo C_1-C_{12} .

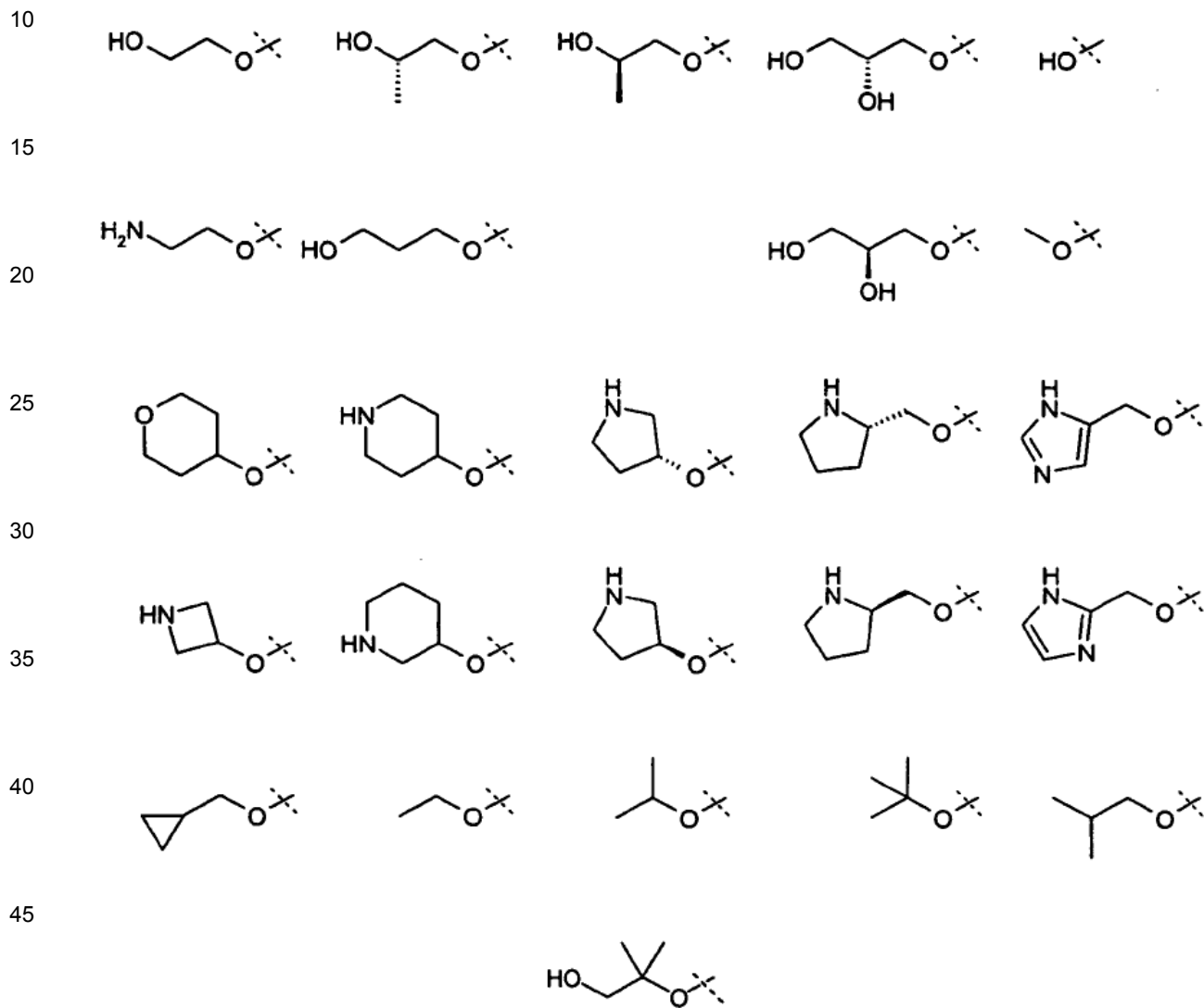
2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R^2 es H, metilo, CF_3 , Cl, F.

3. Compuesto según la reivindicación 2, donde R^3 es H, metilo, CF_3 , Cl, F.

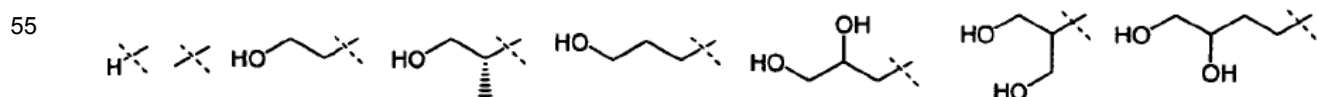
4. Compuesto según la reivindicación 3, donde R^1 es H o metilo.

5. Compuesto según la reivindicación 3, donde $R^{1'}$ es H.

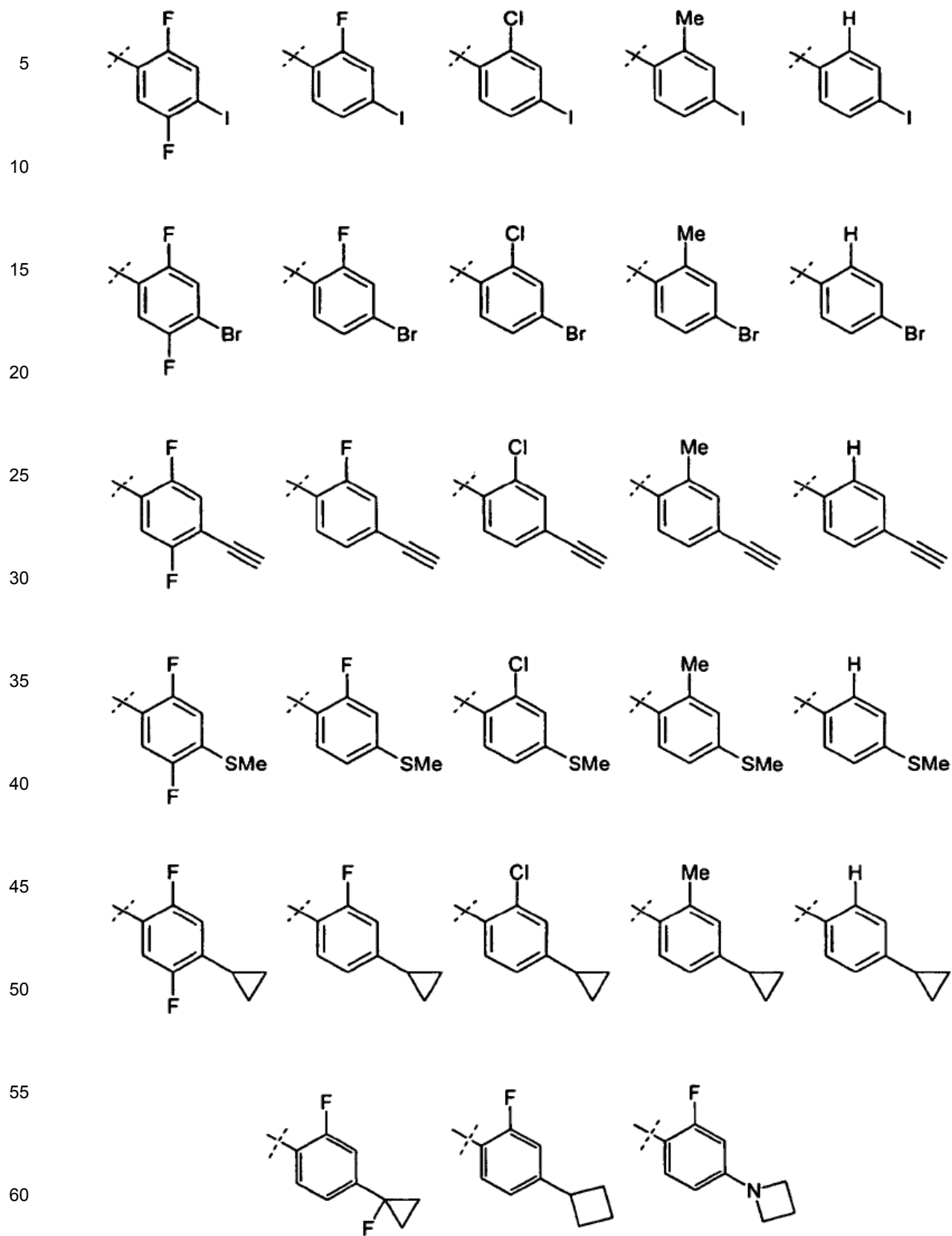
6. Compuesto según la reivindicación 5, donde Y es $W-C(O)$, W es $X^1-N(R^5)-$, y X^1 se selecciona entre:



7. Compuesto según la reivindicación 5, donde Y es $W-C(O)$, W es $X^1-N(R^5)-$, y X^1 se selecciona entre:



8. Compuesto según la reivindicación 6 ó 7, donde X^4 se selecciona entre:



9. Compuesto según la reivindicación 8, donde R^4 es H o metilo.
10. Compuesto según la reivindicación 9, donde R^5 es H o metilo.
- 5 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y un portador farmacéuticamente aceptable.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende además un agente quimioterapéutico adicional.
- 10 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende además un agente antiinflamatorio adicional.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 ó 12, para utilizar en la inhibición del crecimiento anormal de células o en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
- 15 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 ó 13, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero.
- 20 16. Composición según la reivindicación 14 ó 15, donde dicho agente adicional se administra de manera secuencial o consecutiva.
17. Utilización de una composición según la reivindicación 11 ó 12 en la fabricación de un medicamento para la inhibición del crecimiento anormal de células o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
- 25 18. Utilización de una composición según la reivindicación 11 ó 13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero.