

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 835**

51 Int. Cl.:

C07D 213/80 (2006.01) **A61K 31/501** (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01) **A61K 31/5025** (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 237/24 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04811726 .1**

96 Fecha de presentación: **18.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1689387**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54

Título: **INHIBIDORES BICÍCLICOS DE MEK Y MÉTODOS DE SÍNTESIS DE LOS MISMOS.**

30

Prioridad:
19.11.2003 US 523270 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.12.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.12.2011

73

Titular/es:
**ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US**

72

Inventor/es:
**WALLACE, Eli;
YANG, Hong, Woon y
LYSSIKATOS, Joseph, P.**

74

Agente: **Miltenyi null, Peter**

ES 2 369 835 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores bicíclicos de MEK y métodos de síntesis de los mismos

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

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

2. Descripción del estado de la técnica

- 10 La señalización celular a través de receptores de factores de crecimiento y proteínas cinasas es un importante sistema de regulación de la diferenciación, la proliferación y el crecimiento celulares. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación del receptor (es decir, PDGF o EGF y otros), activan las rutas de la MAP cinasa. Una de las rutas de la MAP cinasa más importantes y mejor conocida implicada en el crecimiento celular no controlado y normal es la ruta de la Ras/Raf cinasa. Ras unida a GTP activa da como resultado la activación y fosforilación indirecta de Raf cinasa. Entonces 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). Entonces, MEK activada sólo fosforila sus sustratos conocidos, MAP cinasas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK mediante MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 y Y185 y T183 para ERK2 (Ahn *et al.*, Methods in Enzymology, 2001, 332, 417-431). ERK fosforilada se dimeriza y luego se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev *et al.*, Cell, 1998, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluyendo, pero sin limitarse a, transporte nuclear, transducción de señales, reparación de ADN, ensamblaje y translocación del nucleosoma, y procesamiento y traducción del 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 que da como resultado la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis *et al.*, Adv. Cancer Res., 1998, 74, 49-139).

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

- 40 Puesto que la activación en exceso o constitutiva de la cascada de MAP cinasa desempeña un papel fundamental en la diferenciación y la proliferación celulares, se cree que la inhibición de esta ruta, es beneficiosa en enfermedades hiperproliferativas. MEK es un elemento clave en esta ruta puesto que es posterior a Ras y Raf. Adicionalmente, es una diana terapéutica atractiva porque los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son MAP cinasas, ERK1 y 2. En varios estudios se ha demostrado que la inhibición de MEK tiene posibles beneficios terapéuticos. Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento tumoral humano en xenoinjertos de ratones desnudos, (Sebolt-Leopold *et al.*, Nature-Medicine, 1999, 5 (7), 810-816; Trachet *et al.*, AACR 6-10 de abril de 2002, Poster n.º 5426; Teclé, H., IBC 2ª ed. International Conference of Protein Kinases, 9-10 de septiembre de 2002), bloquean la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella *et al.*, J Clin. Invest., 2001, 108 (6), 851-859).

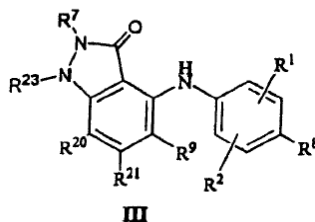
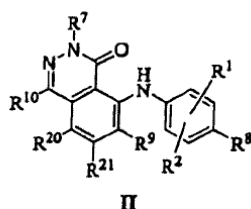
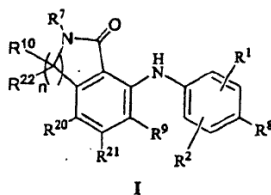
- Los inhibidores de MEK de molécula pequeña se han dado a conocer, incluyendo en las solicitudes de patente estadounidense n.ºs 2003/0232869, 2004/0116710 y 2003/0216460, y en las solicitudes de patente estadounidense con n.ºs de serie 10/654,580 y 10/929,295, cada uno de las cuales se incorpora al presente documento como referencia. En los últimos años han aparecido al menos quince solicitudes de patente adicionales. Véanse, por ejemplo: la patente estadounidense n.º 5,525,625; los documentos WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 03/077914; y WO 03/077855. El documento WO 02/05681 da a conocer derivados de 2,3-

dihidroftalazin-1,4-diona. El documento US 2003/0195183 da a conocer métodos de inmunocorrección utilizando derivados de amino de 2,3-dihidro-ftalazin-1,4-diona.

Sumario de la invención

5 Esta invención proporciona compuestos heterocíclicos novedosos, y profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Específicamente, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas I-III que actúan como inhibidores de MEK, tal como se define en las reivindicaciones 1 a 3. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones 4 a 22.

Más específicamente, una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmulas I-III:



10

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se define en las reivindicaciones, en las que:

15 R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-SR^{11}$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

20 R^7 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo, alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos

35

anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

- 5 en los que para la fórmula I, R¹⁰ y R²² son independientemente hidrógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -C(O)R³, -C(O)OR³, -SO₂NR³R⁴, -C(O)NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -S(O)_j(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

- 20 y en los que para la fórmula II, R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)_j(alquilo C₁-C₆), -S(O)_j(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo o -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

- 35 R²³ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

- 50 R³ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

- o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o

5 R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

10 R⁶ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

15 R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo o arilalquilo, y R¹⁴ es alquilo inferior, alqueno inferior, arilo o arilalquilo;

20 o cualquiera de dos de R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos alquilo, alqueno inferior, arilo, arilalquilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichos anillos carbocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

n es 1 ó 2; y

25 j es 0, 1 ó 2.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones que inhiben MEK que comprende compuestos de fórmulas I-III.

La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmulas I-III. También se describen métodos de preparación de los compuestos de fórmulas I-III.

30 En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un método de uso de los compuestos de esta invención para tratar enfermedades o estados médicos mediados por MEK, tal como cáncer. Por ejemplo, esta invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o un estado inflamatorio en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmulas I-III o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.

35 En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere al tratamiento o la prevención de un estado mediado por MEK, que comprende administrar a un ser humano o animal que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I-III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho estado mediado por MEK.

40 Los compuestos inventivos pueden usarse además de manera ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de los compuestos de fórmulas I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Breve descripción de las figuras

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

En las figuras:

La figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 5-6.

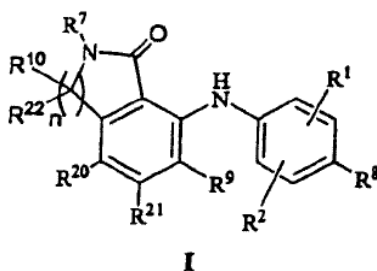
La figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 6.

50 Las figuras 3 y 4 muestran esquemas de reacción para la síntesis del compuesto 8.

La figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 11-12.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos inventivos de fórmulas I-III y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Específicamente, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I-III que actúan como inhibidores de MEK. En general, una realización de la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula general I, tal como se define en las reivindicaciones



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10 R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-SR^{11}$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

15 R^7 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

20 R^{10} y R^{22} son independientemente hidrógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo,

trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³,

5 R³ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

15 o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o

20 R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

25 R⁶ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

30 R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o arilalquilo, y R¹⁴ es alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o arilalquilo;

35 o cualquiera de dos de R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo anillos carbocíclicos, anillos de heteroarilo o anillos heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

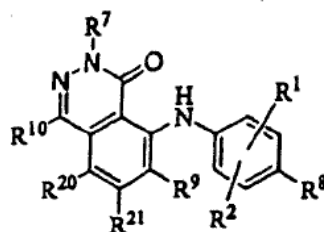
m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

40 n es 1 ó 2; y

j es 0,1 ó 2.

Las figuras 1-2 muestran ejemplos no limitativos de la síntesis de los compuestos de esta invención que tienen la fórmula general I.

45 Además de los compuestos de fórmula general I, esta invención incluye adicionalmente compuestos de fórmula general II, tal como se define en las reivindicaciones



II

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: R¹⁰ es tal como se define en la reivindicación 2;

R¹, R², R⁸, R⁹, R²⁰ y R²¹ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)(alquilo C₁-C₆), -S(O)(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo o -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterociclilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

R⁷ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

R³ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R⁶ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, arilo o arilalquilo, y R^{14} es alquilo inferior, alqueno inferior, arilo o arilalquilo;

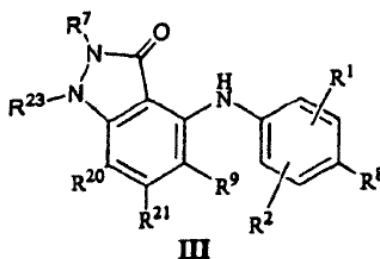
o cualquiera de dos de R^{11} , R^{12} , R^{13} o R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo anillos carbocíclicos, anillos de heteroarilo o anillos heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

j es 0, 1 ó 2.

Las figuras 3-4 muestran ejemplos no limitativos de la síntesis de los compuestos de esta invención que tienen la fórmula general II.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de fórmula general III tal como se define en las reivindicaciones:



y solvatos, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-SR^{11}$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S(O)(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterocicililo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

R^7 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , OR^3 , NR^3R^4 , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

R^{23} es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano,

5 nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

10 R³ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

15 o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

20 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o

25 R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

30 R⁶ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera dichas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

35 R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o arilalquilo, y R¹⁴ es alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o arilalquilo;

40 o cualquiera de dos de R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo anillos carbocíclicos, anillos de heteroarilo o anillos heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

45 m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

j es 0, 1 ó 2.

La figura 5 muestra un ejemplo no limitativo de la síntesis de los compuestos de esta invención que tienen la fórmula general III.

50 Las expresiones "alquilo C₁-C₁₀", "alquilo" y "alquilo inferior" tal como se usan en el presente documento se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado que tiene de uno a diez átomos de carbono, en los que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo.

Las expresiones “alqueno C₂-C₁₀”, “alqueno inferior” y el término “alqueno” se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace, e incluyen, pero sin limitarse a, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares, en los que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”.

Las expresiones “alquino C₂-C₁₀”, “alquino inferior” y el término “alquino” se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contienen al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares, en los que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término “alilo” se refiere a un radical que tiene la fórmula RC=CHCHR, en la que R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente tal como se define en el presente documento, en los que el alilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos “carbociclo”, “carbociclilo” o la expresión “cicloalquilo C₃-C₁₀” se refieren a un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene desde tres hasta diez átomos de carbono. El término “cicloalquilo” incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en las que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo de heterocicloalquilo o cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo de arilo o heteroarilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino(C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₆), alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, amino-alquilo (C₁-C₆), mono-alquilamino(C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) o di-alquilamino(C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆).

El término “heteroalquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, en el que al menos uno de los átomos de carbono está sustituido con un heteroátomo seleccionado de N, O, o S, y en los que el radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la mitad o al final del radical). El radical heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. El término “heteroalquilo” abarca radicales alcoxilo y heteroalcoxilo.

Los términos “heterocicloalquilo”, “heterociclo” o “heterociclilo” se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C los átomos restantes del anillo, en los que uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo. El término incluye además sistemas de anillo fusionado bicíclico y tricíclico que incluye un heterociclo fusionado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos. “Heterocicloalquilo” también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo [2.2.2] hexanilo, 3H-indolilo y quinolizino. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos anteriores, tal como se deduce de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo(=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolino. Los grupos heterociclos en el presente documento no están sustituidos o, tal como se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclos puede estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino(C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₆), alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, amino-alquilo (C₁-C₆), mono-alquilamino (C₁-C₆) alquilo (C₁-C₆) o di-alquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆).

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

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos 5, 6 ó 7 miembros que incluye sistemas de anillo fusionado (siendo al menos uno de ellos aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los restos de espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente mono, di o trisustituídos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

El término "halógeno" representa flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "arilalquilo" significa un resto alquilo (tal como se definió anteriormente) sustituido con uno o más restos arilo (tal como se definió anteriormente). Los radicales arilalquilo más preferidos son aril-alquilo C₁₋₃. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

El término "heteroarilalquilo" significa un resto alquilo (tal como se definió anteriormente) sustituido con un resto heteroarilo (también tal como se definió anteriormente). Los radicales heteroarilalquilo más preferidos son heteroaril-alquilo C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen oxazolilmetilo, piridiletilo y similares.

El término "heterociclilalquilo" significa un resto alquilo (tal como se definió anteriormente) sustituido con un resto heterociclilo (también definido anteriormente). Los radicales heterociclilalquilo más preferidos son heterociclil-alquilo C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranimetilo.

El término "cicloalquilalquilo" significa un resto alquilo (tal como se definió anteriormente) sustituido con un resto cicloalquilo (también definido anteriormente). Los radicales heterociclilo más preferidos son cicloalquil-alquilo C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

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

La expresión "residuo de aminoácido" incluye, pero sin limitarse a, los 20 aminoácidos que se producen de manera natural designados comúnmente por tres símbolos de letras, y también incluye 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

En general, los diversos restos o grupos funcionales de los compuestos de fórmulas I-III pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados para los fines de esta invención incluyen, pero sin limitarse a, oxo (con la condición de que no esté en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -CO(O)R³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en los que R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se definieron anteriormente.

Se entiende que en los casos en que se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, se considera que el primer radical nombrado es el terminal y se considera que el último radical nombrado está unido a la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

En los compuestos de la presente invención, en los que se usa un término tal como (CR⁴R⁵)_m, R⁴ y R⁵ pueden variar con cada iteración de m sobre 1. Por ejemplo, cuando m es 2, el término (CR⁴R⁵)_m puede ser igual a -CH₂CH₂- o -CH(CH₃)C(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)- o cualquier número de restos similares que se encuentre dentro del alcance de las definiciones de R⁴ y R⁵.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos; por tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o nomenclatura de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretenden incluir enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros, compuestos racémicos u otros de los mismos. Por consiguiente, esta invención también incluye todos los isómeros de este tipo, incluyendo mezclas diastereoméricas y enantiómeros puros de fórmulas I-III. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales partiendo de la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase la discusión en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I-III y métodos de tratamiento de trastornos proliferativos, o crecimiento celular anómalo, mediante la administración de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que tienen grupos amino libres, amido, hidroxilo o carboxílico, pueden convertirse en profármacos farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

Los compuestos inventivos pueden prepararse usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis tal como se describe a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles o pueden sintetizarse usando métodos conocidos en la técnica.

40 Las ilustraciones de la preparación de los compuestos de la presente invención se muestran en las figuras 1-5.

La figura 1 ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula I de la presente invención. El análogo ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico 2 puede prepararse mediante la desprotonación del análogo 1-bromo-3-fluoro-benceno 1 con una base de amida seguido por enfriamiento brusco con CO₂ o bien sólido o bien gaseoso en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, dietil éter o MTBE a temperaturas que oscilan entre -78°C y temperatura ambiente.
45 Preferiblemente, el ácido benzoico 2 puede prepararse mediante la desprotonación con LDA recién preparado a baja temperatura (de -20 a -78°C) en THF seguido por un enfriamiento brusco con CO₂ sólido. La preparación del éster 3 se lleva a cabo en un procedimiento de dos etapas. En la primera etapa, puede incorporarse el resto de anilina apropiado mediante la reacción de S_NAr. Esto puede realizarse en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78°C a temperatura ambiente). Preferiblemente, la adición de S_NAr se realiza añadiendo el ácido benzoico 2 a una mezcla de LDA recién preparado y la anilina apropiada en THF a baja temperatura (de -20 a -78°C) y dejando que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente.

Haciendo referencia todavía a la figura 1, la siguiente etapa en la síntesis del compuesto 6 es una esterificación convencional, que puede lograrse mediante métodos convencionales incluyendo pero sin limitarse a esterificación de Fisher (MeOH, H₂SO₄), reacción con TMSCHN₂ o TMSCl en MeOH. La síntesis del derivado de cetoácido 4 puede llevarse a cabo en una secuencia de tres etapas. En la primera etapa, se usa la reacción de acoplamiento cruzado de alquino mediada por paladio para generar el correspondiente producto intermedio de alquino. Esta reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio puede realizarse mediante métodos convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento del bromuro 3 con el alquino deseado, un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)₂ y Ph₃P, PdCl₂ (dppf), Pd (Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄, Pd₂dba₃ y Ph₃P, CuI, y una base de amina tal como Et₃N, Et₂NH, o *i*-PR²NH,
60

en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, DMF, PhMe, DME o MeCN a temperatura elevada. Más preferiblemente, se tratan el bromuro 3 y el alquino con Pd (Ph₃P)₂Cl₂, CuI y una base de amina en THF o DMF a de 50 a 100°C. En la segunda etapa, se hidroliza el alquino intermedio a la correspondiente cetona mediante métodos convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, H₂SO₄, TFA, trifluorosulfonamida, FeCl₃ o HgSO₄/H₂SO₄. En la

5 tercera etapa, se prepara el cetoácido 4 mediante hidrólisis básica en condiciones convencionales usando o bien LiOH o bien NaOH en sistemas de disolvente orgánico/ acuoso mixtos convencionales. Puede prepararse la dihidro-isoindol-1-ona 5 mediante el tratamiento de la cetona con hidroxilamina seguido por reducción en condiciones convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, polvo de Zn en AcOH, o H₂ y PtO₂ o Pd/C catalítico o níquel Raney. Preferiblemente, esta reducción puede realizarse con polvo de Zn en AcOH a temperatura elevada (de 50 a 85°C).

10 Para preparar derivados en los que R⁸ es yodo o bromo, esto puede realizarse en esta fase en condiciones de halogenación convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, NIS o NBS en DMF con o sin ácido acuoso catalítico. La alquilación de dihidro-isoindol-1-ona 5 para formar dihidro-isoindol-1-ona sustituida 6 puede realizarse mediante el uso de un agente alquilante tal como un haluro de alquilo y una base tal como LiH, NaH, o K₂CO₃ en un disolvente orgánico adecuado tal como DMF, MeCN, o THF a temperaturas que oscilan entre 0 y 80°C. Alternativamente,

15 puede prepararse directamente la dihidro-isoindol-1-ona sustituida 13 a partir del cetoácido 4 en condiciones de aminación reductora convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento con la amina apropiada, y un agente de reducción tal como NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN, o NaBH₄ con o sin AcOH en un disolvente orgánico adecuado tal como THF, cloruro de metileno, dicloroetano, MeCN o dioxano.

En la figura 2, se ilustra la preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención. El éster 7 puede prepararse a partir del bromuro 3 mediante reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio con una variedad de nucleófilos y catalizadores de paladio. Algunos de estos métodos incluyen pero sin limitarse a Bu₃SnCHR¹⁰R²², Pd(PPh₃)₄ en PhMe, R¹⁰R²²CHB(OR)₂, Pd(PPh₃)₄ o PdCl₂(dppf) en dioxano o THF/agua y K₂CO₃, R¹⁰R²²CHBF₃K, PdCl₂(dppf) en *i*-PrOH/agua y *t*-BuNH₂, R¹⁰R²²CHZnR, PdCl₂(dppf) en dioxano o R¹⁰R²²CH-Al-R₂, PdCl₂(dppf) y CeCl₃ en THF. Todas estas reacciones de acoplamiento cruzado se llevan a cabo a temperaturas elevadas (de 50 a

20 120°C). La dihidro-isoindol-1-ona 6 puede prepararse mediante bromación del éster 7 seguido por tratamiento con amoniaco o una amina primaria. La bromación del éster 7 puede realizarse usando condiciones convencionales tales como NBS en un disolvente orgánico adecuado. La ciclación para formar dihidro-isoindol-1-ona 6 puede lograrse mediante el tratamiento con amoniaco o una amina primaria en un disolvente orgánico adecuado a temperaturas que oscilan entre ambiente y ligeramente elevada. Preferiblemente, esta ciclación se realiza en un disolvente alcohólico tal como MeOH o EtOH. Para preparar derivados en los que R⁸ es yodo o bromo, esto puede realizarse en esta fase en condiciones de halogenación convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, NIS o NBS en DMF con o sin ácido acuoso catalítico.

25 30

La figura 3 ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula II de la presente invención. La ciclación para formar la ftalazin-1-ona 8 puede realizarse mediante el tratamiento de la cetona 4 con hidrazina sustituida o no sustituida en un disolvente orgánico adecuado tal como EtOH, *i*-PrOH, DMF, DME o mezclas de los mismos a temperaturas que oscilan entre temperatura ambiente y aproximadamente 100°C. Para preparar derivados en los que R⁸ es yodo o bromo, esto puede realizarse en esta fase en condiciones de halogenación convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, NIS o NBS en DMF con o sin ácido acuoso catalítico.

35 40

La figura 4 muestra una preparación alternativa de compuestos de fórmula II de la presente invención. El aldehído 9 puede formarse en un procedimiento de dos etapas a partir del bromuro 3. En la primera etapa, la reacción de acoplamiento cruzado con ácido vinilborónico mediada por paladio de tipo Suzuki del bromuro 3 da el correspondiente derivado de estireno. Esta reacción puede realizarse con una variedad de ácidos vinilborónicos y catalizadores de paladio en presencia de base en un disolvente orgánico adecuado tal como PhMe, DME, DMF o THF a temperatura elevada. Preferiblemente, se usa ácido trans-2-fenilborónico con Pd(PPh₃)₄ y K₂CO₃ en una mezcla de DME y agua a temperaturas que oscilan entre 60 y 105°C. En la segunda etapa, se prepara el aldehído mediante condiciones oxidativas convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, O₃/Me₂S, O₃/Ph₃P u OsO₄/NaIO₄. Entonces el aldehído 9 puede convertirse en ftalazin-1-ona 8 mediante tratamiento con la hidrazina apropiada. Para preparar derivados en los que R⁸ es yodo o bromo, esto puede realizarse en esta fase en condiciones de halogenación convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, NIS o NBS en DMF con o sin ácido acuoso catalítico.

45 50

En la figura 5 se ilustra la preparación de los compuestos de fórmula III de la presente invención. La hidrazida 10 puede prepararse a partir del bromuro 3 mediante reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio. Preferiblemente, esto se realiza mediante el tratamiento del bromuro 3 con el *t*-butilcarbato apropiado, Cs₂CO₃ y Pd₂(dba)₃/dppf catalítico en PhMe a temperatura elevada. La eliminación del grupo protector BOC en condiciones ácidas convencionales tales como TFA en cloruro de metileno o HCl en dioxano o dietil éter genera la dihidro-indazol-3-ona 11. Para preparar derivados en los que R⁸ es yodo o bromo, esto puede realizarse en esta fase en condiciones de halogenación convencionales incluyendo, pero sin limitarse a, NIS o NBS en DMF con o sin ácido acuoso catalítico. La alquilación de la dihidro-indazol-3-ona 11 para formar la dihidro-indazol-3-ona sustituida 12 puede realizarse mediante el uso de un agente alquilante tal como un haluro de alquilo y una base tal como LiH, NaH o K₂CO₃ en disolvente orgánico adecuado tal como DMF, MeCN o THF a temperaturas que oscilan desde 0 hasta 80°C.

55 60

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o

- un hidrato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer tal como cáncer cerebral, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o tiroideo. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).
- 5 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por la diabetes) o el tratamiento del dolor en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un hidrato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para la prevención de implantación de blastocisto en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un hidrato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un hidrato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica o otro estado inflamatorio tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, pancreático, próstata, colon y epidermoide.
- 20 La invención también se refiere a un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un hidrato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho método se refiere al tratamiento del cáncer tal como cáncer cerebral, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o tiroideo. En otra realización, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o de próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).
- 25 La invención también se refiere a un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un hidrato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis y anti-andrógenos.
- 30 La invención también se refiere a un método de tratamiento de la pancreatitis o la enfermedad renal en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 La invención también se refiere a un método de prevención de la implantación de blastocisto en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 La invención también se refiere a un método de prevención de la implantación de blastocisto en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 La invención también se refiere a un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho método es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.
- 50 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o estado relacionado con enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o neurodegenerativa en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un hidrato, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de las enfermedades y/o estados anteriores incluyen pero sin limitarse a artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad
- 55

5 inflamatoria del intestino, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema, y esclerodermia, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, enfermedad pulmonaria obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, respuestas alérgicas incluyendo asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad renal poliquística, síndrome coronario aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, osteoartritis, neurofibromatosis, rechazo de órgano trasplantado, caquexia y dolor.

10 Los pacientes que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, de dichos compuestos, según los métodos de esta invención incluyen, por ejemplo, pacientes a los que se ha diagnosticado que tienen psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, BPH, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, CMMML, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer testicular, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de las glándulas tiroidea, paratiroidea o suprarrenal), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos en niños, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores de la columna vertebral, gliomas del tallo encefálico o adenomas de la hipófisis).

20 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente quimioterápico, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, y del agente quimioterápico juntas son eficaces en inhibir el crecimiento celular anómalo. En la actualidad se conocen en la técnica muchos agentes quimioterápicos. En una realización, el agente quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, anti-25 metabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de la angiogénesis y anti-andrógenos.

30 Esta descripción se refiere además a un método para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero o para tratar un trastorno hiperproliferativo, comprendiendo el método administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco, en combinación con la radioterapia son eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo o para tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de 35 combinación descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en el presente documento.

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

45 La descripción también se refiere a un método para y a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado isotópicamente marcado del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, y agentes antiproliferativos.

50 Pueden usarse agentes anti-angiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de la matriz 2) inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de la matriz 9), e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa II) conjuntamente con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Ejemplos de inhibidores de COX-11 útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en los documentos WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, patente estadounidense n.º 5.863.949, patente estadounidense n.º 5.861.510, y documento EP 780.386. Los 55 inhibidores preferidos de MMP-2 y MMP-9 son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferidos son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de la matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-60 13).

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

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

El término “tratar”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir la evolución de, o evitar el trastorno o estado al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o estado. El término “tratamiento”, tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a la acción de tratar, tal como se ha definido “tratar” inmediatamente antes.

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

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

Para preparar las composiciones farmacéuticas según esta invención, preferiblemente se mezcla de manera íntima una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (solo o junto con un agente terapéutico adicional) con un vehículo farmacéuticamente aceptable según técnicas de formulación de compuestos farmacéuticamente convencionales para producir una dosis. Un vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral. Ejemplos de vehículos adecuados incluyen cualquier y todos los disolventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, edulcorantes, estabilizantes (para favorecer el almacenamiento a largo plazo), emulsionantes, agentes de unión, agentes espesantes, sales, conservantes, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, agentes aromatizantes, y materiales diversos tales como tampones y absorbentes que pueden ser necesarios con el fin de preparar una composición terapéutica particular. El uso de tales medios y agentes con principios farmacéuticamente activos se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con un compuesto de fórmula I-III, se contempla su uso en las preparaciones y composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones y preparaciones tal como se describe en el presente documento.

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

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes disgregantes y de granulación tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes de unión tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimido pueden estar recubiertas o no recubiertas o bien para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio

activo dentro del tracto gastrointestinal, o bien para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica.

5 Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

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

20 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados facilitados a modo de ejemplo son los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se producen de manera natural tales como goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural tales como semillas de soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

35 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo y sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante.

40 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión inyectable acuosa u oleosa estéril, que puede formularse según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo una disolución en 1,3-butanodiol.

45 Las formulaciones en supositorio pueden prepararse mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

50 Las formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, pueden obtenerse generalmente formulando un principio activo con un vehículo o diluyente aceptable por vía tópica convencional usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

55 Las composiciones para su administración mediante insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de diámetro promedio de, por ejemplo, 30 μm o mucho menos, comprendiendo el propio polvo o bien el principio activo solo o diluido con uno o más vehículos fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación se retiene entonces convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, de 1 a 50 mg de principio activo para su uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como se usa para la insuflación del agente conocido cromoglicato de sodio.

Las composiciones para su administración mediante inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo o bien como un aerosol que contiene sólido finalmente dividido o gotitas de líquido. Pueden usarse propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos o hidrocarburos fluorados volátiles y el dispositivo de aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad dosificada de principio activo.

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

La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica individual variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, de la gravedad del trastorno o estado, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico que trate. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta cantidad sería de aproximadamente 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 pueden emplearse dosis todavía mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día. Para mayor información sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación, véase el capítulo 25.3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para los fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I-III variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de los estados, de la edad y el sexo del animal o el paciente y de la vía de administración, según principios bien conocidos de medicina.

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

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

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

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función receptora del activador de plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento como anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastumuzab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina-treonina cinasa (por ejemplo, inhibidores de tirosinas cinasa de la familia del factor de crecimiento epidérmico tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas e inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los dados a conocer en las publicaciones PCT n.ºs WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$, inhibidores de MMP, inhibidores de COX-2 y angiostatina);

(vi) agentes que producen daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos dados a conocer en las publicaciones PCT n.^{os} WO 99/02166, WO 0/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido (por ejemplo, las dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente tales como ISIS 2503, y antisentido anti-ras);

5 (viii) enfoques de terapia génica, incluyendo por ejemplo GVAXTM, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia con profármaco de enzima dirigida a genes) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos;

10 (ix) interferón; y

(x) enfoques inmunoterápicos, incluyendo por ejemplo enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques para usar células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citosina, 15 enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citosina y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse a modo de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis descrito anteriormente en el presente documento y el otro principio 20 farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis aprobado.

Según este aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula I-III tal como se definió anteriormente en el presente documento y un agente antitumoral adicional tal como se definió anteriormente en el presente documento para el tratamiento conjunto del cáncer.

25 Aunque los compuestos de fórmula I-III son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para su uso en animales de sangre caliente (incluyendo seres humanos), también son útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de MEK. Por tanto, son útiles como tratamientos farmacológicos convencionales para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

La actividad de los compuestos de la presente invención puede determinarse mediante el procedimiento siguiente. Se expresa MEK-1 constitutivamente activa, marcada con 6 His en el extremo N-terminal (2-393) en *E. coli* y se purifica la proteína mediante métodos convencionales (Ahn *et al.*, Science 1994, 265, 966-970). Se evalúa la 30 actividad de MEK1 midiendo la incorporación de γ -³³P-fosfato a partir de γ -³³P-ATP en ERK2 marcada con His en el extremo N-terminal, que se expresa en *E. coli* y se purifica mediante métodos convencionales, en presencia de MEK-1. El ensayo se lleva a cabo en una placa de polipropileno de 96 pocillos. La mezcla de incubación (100 μ l) comprende Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, p-glicerolfosfato 5 mM, Na-ortovanadato 100 μ M, DTT 5 mM, 35 MEK1 5 nM y ERK2 1 μ M. Los inhibidores se suspenden en DMSO, y todas las reacciones, incluyendo los controles se realizan a una concentración final de DMSO al 1%. Las reacciones se inician mediante la adición de ATP 10 μ M (con 0,5 μ Ci de γ -³³P-ATP/pocillo) y se incuban a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade un volumen igual de TCA al 25% para detener la reacción y las proteínas precipitan. Las proteínas precipitadas quedan atrapadas en placas filtrantes de fibra de vidrio B, y se elimina por lavado el ATP marcado en exceso usando un 40 colector MACH III de Tomtec. Se dejan secar las placas al aire antes de añadir 30 μ l/pocillo de Microscint 20 de Packard, y se realiza un recuento de las placas usando un instrumento TopCount de Packard. En este ensayo, los compuestos de la invención mostraron una CI₅₀ inferior a 50 micromolar.

Los compuestos representativos de la presente invención, que están englobados por la presente invención incluyen los compuestos de los ejemplos y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los 45 mismos. Se pretenden que los ejemplos presentados a continuación ilustren las realizaciones particulares de la invención.

EJEMPLOS

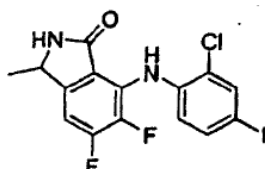
En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se muestran en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, 50 Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron si purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Tetrahidrofurano (THF), N, N-dimetilformamida (DMF), diclorometano, tolueno, dioxano y 1,2-difluoroetano se adquirieron de Aldrich en botellas con sello de seguridad y se usaron tal como se recibieron.

Las reacciones mostradas a continuación se realizaron en general bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo secador (a menos que se especifique lo contrario) en disolventes anhidro, y los matraces de reacción 55 estaban dotados normalmente de septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. El material de cristal se secó en horno y/o se secó mediante calor.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema de Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o en un cartucho Sep-Pak de sílice (Waters).

Se registraron los espectros de ^1H -RMN en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Los espectros de ^1H -RMN se obtuvieron como disoluciones de CDCl_3 (notificado en ppm), usando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Se usaron otros disolventes de RMN cuando fue necesario. Cuando se notifican multiplicidades pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se notifican en Hertzios (Hz).

Ejemplo 1



10 7-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-5, 6-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

Etapa A: Preparación de ácido 6-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico. A una disolución de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (3,65 ml, 25,8 mmol) en THF (50 ml) se añadió $n\text{-BuLi}$ (10,3 ml, 25,8 mmol, disolución 2,50 M en hexanos) a 0°C . Tras agitar durante 15 minutos, se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C . Se añadió una disolución de 5-bromo-1,2,3-trifluorobenceno (5,00 g, 23,7 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a -78°C , se vertió en un exceso de nieve carbónica recién triturada, y se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió HCl acuoso al 10% para ajustar su pH a 1. Se extrajo la mezcla resultante con éter (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH acuoso al 5% (2x). Se acidificaron las fases acuosas básicas combinadas hasta pH 1 con HCl concentrado, y se extrajeron con éter (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío dando el producto deseado (5,06 g, 84%) que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación de ácido 6-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico. A una disolución de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (5,83 ml, 41,2 mmol) en THF (16 ml) a 0°C se le añadió $n\text{-BuLi}$ (16,4 ml, 41,1 mmol, disolución 2,5 M en hexanos). Tras agitar durante 15 minutos, se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C . Se añadió 2-cloroanilina (2,89 ml, 27,5 mmol). Tras agitar vigorosamente durante 10 minutos, se añadió una disolución de ácido 6-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico (3,51 g, 13,8 mmol) en THF (4 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción, se trató con HCl acuoso al 10% (15 ml) hasta que se acidificó la fase acuosa, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío dando el material bruto que se trituró tres veces con CH_2Cl_2 en ebullición produciendo el producto deseado (3,18 g, 64%).

Etapa C: Preparación de éster metílico del ácido 6-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico. A una disolución de ácido 6-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (3,18 g, 8,77 mmol) en THF-MeOH (16 ml/5 ml) se le añadió TMSCHN_2 (5,30 ml, 10,6 mmol, disolución 2 M en hexanos) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora, se añadió AcOH, y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, NaHCO_3 saturado (2x), y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío produciendo el producto deseado (3,31 g, 100%) que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa D: Preparación de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-6-trimetilsilaniletinil-benzoico. Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (2,61 g, 6,93 mmol), TMS-acetileno (1,18 ml, 8,32 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (496 mg, 0,693 mmol), CuI (132 mg, 0,693 mmol), e $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (1,95 ml, 13,9 mmol) en THF (11 ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (100% de hexanos frente a del 1% al 2% de EtOAc en hexanos) produciendo el producto deseado (2,15 g, 79%).

Etapa E: Preparación de éster metílico del ácido 6-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-6-trimetilsilaniletinilbenzoico. Se sometió a reflujo una mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-6-trimetilsilaniletinilbenzoico (1,00 g, 2,54 mmol), HgSO_4 (761 mg, 2,54 mmol), y H_2SO_4 concentrado (0,27 ml) en acetona-agua (22 ml/4 ml) durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se diluyó con EtOAc-THF, y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (8% de EtOAc en hexanos) produciendo el producto deseado (496 mg, 58%).

Etapa F: Preparación de ácido 6-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico. A una disolución de éster metílico del ácido 6-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (200 mg, 0,59 mmol) en THF-agua (2 ml/0,5 ml) se le

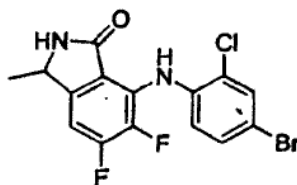
añadió LiOH acuoso 1 M (1,21 ml, 1,21 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, se acidificó hasta pH 1 con HCl acuoso 1 N, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando el ácido deseado (166 mg, 86%) que se usó directamente sin purificación adicional.

- 5 Etapa G: Preparación de 8-(2-clorofenilamino)-6,7-difluoro-4-metilbenzo[d][1,2]oxazin-1-ona. A una disolución de ácido 6-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (50 mg, 0,15 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (11 mg, 0,15 mmol) en MeOH-H₂O (1 ml/0,5 ml) se le añadió TEA (0,022 ml, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (100% de CH₂Cl₂) produciendo el producto deseado (26,8 mg, 54%).

- 15 Etapa H: Preparación de 7-(2-clorofenilamino)-5,6-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. Se calentó una disolución de mezcla de 8-(2-clorofenilamino)-6,7-difluoro-4-metil-benzo[d][1,2]oxazin-1-ona (26 mg, 0,079 mmol) y Zn (30 mg, 0,46 mmol) en AcOH (2 ml) durante 1 hora a 85°C. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido con AcOH adicional. Se concentró el filtrado a vacío, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío dando el producto deseado (18 mg, 74%) que se usó directamente sin purificación adicional.

- 20 Etapa I: Preparación de 7-(2-cloro-4-yodofenilamino)-5,6-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona. Se agitó una disolución de 7-(2-clorofenilamino)-5,6-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (18 mg, 0,059 mmol), NIS (17 mg, 0,074 mmol), y p-TsOH-H₂O (24 mg, 0,12 mmol) en THF-MeOH (1 ml/1 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (100% de CHCl₂ frente al 1% de MeOH en CH₂Cl₂) produciendo 7-(2-cloro-4-yodofenilamino)-5,6-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (5,4 mg, 21%). EM APCI (-) *m/z* 433,435 (M-, Cl patrón) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,63 (q, 1H), 1,49 (d, 3H).

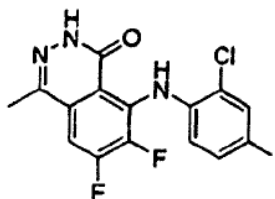
Ejemplo 2



7-(4-Bromo-2-clorofenilamino)-5,6-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona

- 30 Se agitó una mezcla de 7-(2-clorofenilamino)-5,6-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (68 mg, 0,22 mmol, preparada mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 1) y NBS (46 mg, 0,26 mmol) en DMF (2 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (100% de hexanos frente al 25% de EtOAc en hexanos) produciendo 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-5,6-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-isoindol-1-ona (40 mg, 47%). EM APCI (-) *m/z* 385,387 (M-, Br, Cl patrón) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,63 (q, 1H), 1,49 (d, 3H).

Ejemplo 3



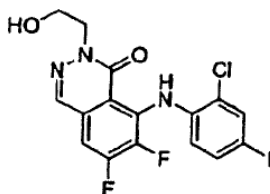
- 40 **8-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-6,7-difluoro-4-metil-2H-ftalazin-1-ona**

Etapa A: Preparación de 8-(2-clorofenilamino)-6,7-difluoro-4-metil-2H-ftalazin-1-ona. A una disolución de ácido 6-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (62 mg, 0,19 mmol, preparada mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 1) e hidrazina monohidratada (0,031 ml, 0,63 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una cantidad catalítica de HCl acuoso 1 N (0,15 ml, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 16 horas a

temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, y se lavó con agua (2x) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío dando el producto deseado (53 mg, 86%) que se usó directamente sin purificación adicional.

- 5 Etapa B: Preparación de 8-(2-cloro-4-yodofenilamino)-6,7-difluoro-4-metil-2H-ftalazin-1-ona. Se calentó una mezcla de 8-(2-clorofenilamino)-6,7-difluoro-4-metil-2H-ftalazin-1-ona (30 mg, 0,093 mmol) y NIS (24 mg, 0,11 mmol) en AcOH-THF (2 ml/0,5 ml) a 85°C durante 3 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío dando el material bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (100% de hexanos frente al 15% de EtOAc en hexanos) produciendo 8-(2-cloro-4-yodofenilamino)-6,7-difluoro-4-metil-2H-ftalazin-1-ona (7,7 mg, 17%). EM APCI (-) 10 *m/z* 446, 448 (M-, Cl patrón) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 4



8-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-6,7-difluoro-2-(2-hidroxi-etil)-2H-ftalazin-1-ona

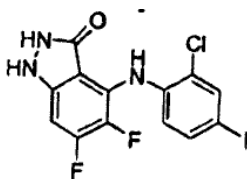
- 15 Etapa A: Preparación de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-6-estiril-benzoico: Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,313 g, 0,271 mmol) y ácido *trans*-2-fenilvinilborónico (1,105 g, 7,468 mmol) a una mezcla de éter metílico del ácido 6-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro benzoico (2,00 g, 5,31 mmol) en 35 ml de DME y 8 ml de disolución de K₂CO₃ acuoso 2,0 M. Se calentó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de N₂ hasta 90°C y se agitó durante 16 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. La 20 purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida dio 1,20 g (56%) del producto deseado puro.

- Etapa B: Preparación de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-6-formilbenzoico: Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-6-estirilbenzoico (1,20 g, 3,00 mmol), disolución de OsO₄ al 2,5% en *t*-BuOH (2,0 ml, 0,165 mmol) y NMO (0,435 g, 3,60 mmol) en 30 ml de 1:1 THF/agua durante 1 hora. Se añadió peryodato de sodio (0,963 g, 4,50 mmol). Tras 1 hora, se diluyó la mezcla de reacción con acetato 25 de etilo y agua y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cloruro de metileno/hexanos 1:1) dio 0,406 g (42%) del producto deseado puro.

- Etapa C: Preparación de 8-(2-clorofenilamino)-6,7-difluoro-2-(2-hidroxietil)-2H-ftalazin-1-ona: Se calentó una mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-6-formilbenzoico (0,400 mg, 1,228 mmol) y 2-hidroxietilhidrazina (0,102 ml, 1,351 mmol) en EtOH (10 ml) a reflujo bajo N₂ durante 16 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se formó un precipitado amarillo que se recogió mediante filtración. Se lavó el sólido amarillo con EtOH y se secó produciendo 0,128 g (30%) de producto deseado puro.

- Etapa D: Se preparó 8-(2-cloro-4-yodofenilamino)-6,7-difluoro-2-(2-hidroxietil)-2H-ftalazin-1-ona a partir de 8-(2-clorofenilamino)-6,7-difluoro-2-(2-hidroxietil)-2H-ftalazin-1-ona mediante el método descrito en la etapa B del ejemplo 3. EM APCI (-) *m/z* 476,478 (M-, Cl patrón) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,08 (t, 2H).

Ejemplo 5



4-(2-Cloro-4-yodofenilamino)-5,6-difluoro-1,2-dihidro-indazol-3-ona

Etapa A: Preparación de éster metílico del ácido 6-(*N*'-terc-butoxicarbóil-hidrazin)-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico: Se añaden Pd₂(dba)₃ (4 % en moles), *t*-butilcarbazonato (4,00 equivalentes), dppf (12 % en moles) y Cs₂CO₃ (1,00 equivalente) a una disolución de éster metílico del ácido 6-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-

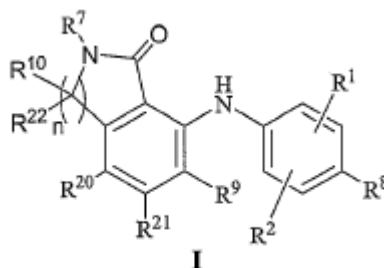
difluorobenzoico (1,00 equivalente) en PhMe. Se calienta la mezcla de reacción en un vial sellado cargado bajo una atmósfera de N₂ hasta 100°C y se agita durante 16 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con cloruro de metileno y se filtra. Se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el producto mediante trituración o cromatografía en columna ultrarrápida si es necesaria purificación adicional.

- 5 Etapa B: Preparación de 4-(2-clorofenilamino)-5,6-difluoro-1,2-dihidroindazol-3-ona: Se trata el éster metílico del ácido 6-(N'-terc-butoxicarbonilhidrazin)-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (1,00 equivalente) con una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y TFA y se agita durante 2 horas. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica el producto mediante trituración o cromatografía en columna ultrarrápida si es necesario.

- 10 Etapa C: Se prepara 4-(2-cloro-4-yodofenilamino)-5,6-difluoro-1,2-dihidro-indazol-3-ona a partir de 4-(2-clorofenilamino)-5,6-difluoro-1,2-dihidro-indazol-3-ona mediante el método descrito en la etapa B del ejemplo 3.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que incluye diastereómeros, enantiómeros resueltos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula I:



5 en la que:

10 R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-SR^{11}$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j$ (CR^4R^5) $_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterocicilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterocicilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

25 R^7 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

40 R^{10} y R^{22} son independientemente hidrógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j$ (CR^4R^5) $_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está

5 opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

10 o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o

20 R^4 y R^5 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

25 R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

30 R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo o arilalquilo, y R^{14} es alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo o arilalquilo;

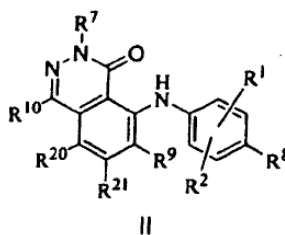
35 o cualquiera de dos de R^{11} , R^{12} , R^{13} o R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo anillos carbocíclicos, anillos de heteroarilo o anillos heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

n es 1 ó 2; y

j es 0, 1 ó 2.

45 2. Compuesto que incluye diastereómeros, enantiómeros resueltos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula II:



en la que:

5 $R^1, R^2, R^8, R^9, R^{20}$ y R^{21} son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-SR^{11}$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

20 R^{10} es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-SR^{11}$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterociclilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

35 R^7 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

50 R^3 es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

60 o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo,

$\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o

R^4 y R^5 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo y heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R^6 es trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

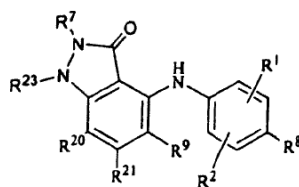
R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, arilo o arilalquilo, y R^{14} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, arilo o arilalquilo;

o cualquiera de dos de R^{11} , R^{12} , R^{13} o R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilo anillos carbocíclicos, anillos de heteroarilo o anillos heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

j es 0, 1 ó 2.

3. Compuesto que incluye diastereómeros, enantiómeros resueltos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la fórmula III:



III

y profármacos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , R^{20} y R^{21} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquilalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_j(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{O})_j(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-arilo}$, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heteroarilo}$, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heterociclilo}$ o $-\text{NR}^4(\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{-heterociclilo}$, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicilalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo,

difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

R⁷ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, OR³, NR³R⁴, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo o heterociclilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

R²³ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo o heterociclilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

R³ es hidrógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, heterociclilalquilo, fosfato o un residuo de aminoácido, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo,

o R³ y R⁴ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo, y heterociclilalquilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que dicho alquilo o cualquiera de dichos anillos carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo;

R⁶ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo o heterociclilalquilo, en los que cualquiera de dichas partes de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo (con la condición de que no esté sustituido en un arilo o heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicliilo y heterociclilalquilo;

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocícilo y heterocícilalquilo;

R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo o arilalquilo, y R^{14} es alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , arilo o arilalquilo;

5 o cualquiera de dos de R^{11} , R^{12} , R^{13} o R^{14} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo anillos carbocíclicos, anillos de heteroarilo o anillos heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocícilo y heterocícilalquilo;

10 m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

j es 0, 1 ó 2.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en el que R^9 es hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo.

15 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^7 es alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en los que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 .

20 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

25 R^9 es hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

30 R^7 es alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en los que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 , y

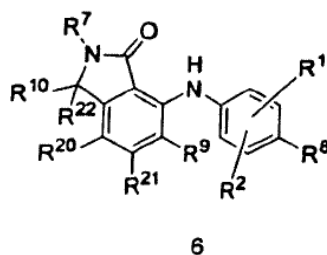
35 R^{10} y R^{22} son independientemente alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en los que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 .

40 7. Compuesto según la reivindicación 2, en el que

45 R^9 es hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

50 R^7 es alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en los que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 , y

- 5 R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en los que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 .
- 10 8. Compuesto según la reivindicación 3, en el que
- R^9 es hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,
- 15 R^7 es alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en los que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 , y
- 20 R^{23} es independientemente alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en los que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 .
- 25 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 y 8, en el que R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo; y R^8 es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etilo, etoxilo o SR^{11} .
- 30 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^1 es halógeno o metilo, R^2 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o SR^{11} .
- 35 11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R^1 es halógeno, R^8 es halógeno, R^9 es alquilo o halógeno, y R^2 está en la posición adyacente a Y, en el que R^2 es hidrógeno.
- 40 12. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de MEK en un mamífero.
14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
- 45 15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado inflamatorio en un mamífero.
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, para su uso como medicamento.
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, para su uso como medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, un estado inflamatorio o para inhibir la actividad de MEK en un mamífero.
- 50 18. Método para preparar un compuesto de fórmula 6



en la que

R¹, R² y R⁹ son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

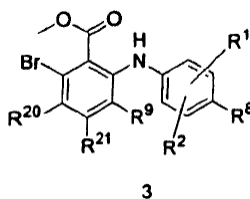
5 R⁷, R¹⁰, R²⁰, R²¹ y R²² son independientemente alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

10

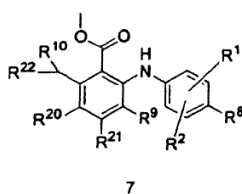
R⁸ es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR¹, etilo, o etoxilo;

comprendiendo dicho método:

15 (a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



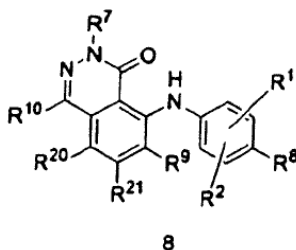
con un nucleófilo apropiado para proporcionar un compuesto de fórmula 7



y,

20 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 7 con un agente de bromación seguido por una amina para proporcionar un compuesto de fórmula 6.

19. Método para preparar un compuesto de fórmula 8



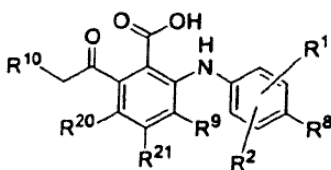
en la que

R^1 , R^2 y R^9 son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

5 R^7 , R^{10} , R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

10 R^8 es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR^1 , etilo, o etoxilo;

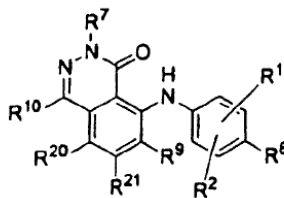
comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4



4

15 con una hidrazina para proporcionar un compuesto de fórmula 8.

20. Método para preparar un compuesto de fórmula 8



8

en la que

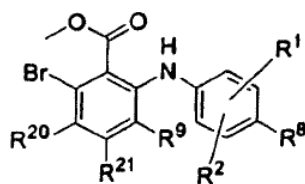
20 R^1 , R^2 y R^9 son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

25 R^7 , R^{10} , R^{20} y R^{21} son independientemente alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

R^8 es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR^1 , etilo, o etoxilo;

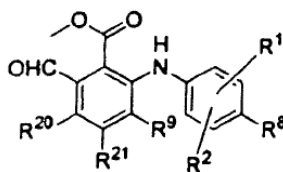
30 comprendiendo dicho método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



3

con un derivado de ácido vinilborónico para proporcionar un compuesto de fórmula 9



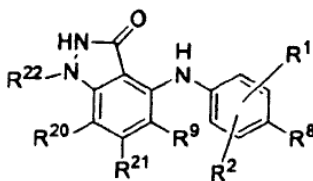
9

y,

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 9 con una hidrazina para proporcionar un compuesto de fórmula 8.

5

21. Método para preparar un compuesto de fórmula 11



11

en la que

R¹, R² y R⁹ son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

10

R²⁰, R²¹ y R²² son independientemente alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

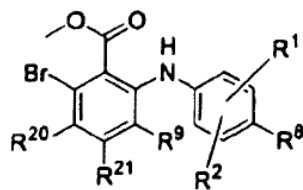
15

R⁸ es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR¹, etilo, o etoxilo;

20

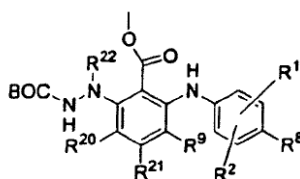
comprendiendo dicho método:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



3

con un carbazato para proporcionar un compuesto de fórmula 10

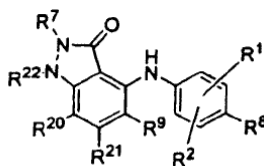


10

y,

(b) desproteger un compuesto de fórmula 10 para proporcionar un compuesto de fórmula 11.

- 5 22. Método para preparar un compuesto de fórmula 12



12

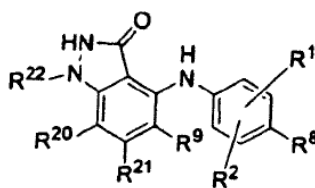
en la que

R^1 , R^2 y R^9 son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

- 10 R^7 , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientemente alquilo C_1 - C_{10} , alquenilo C_2 - C_{10} , alquinilo C_2 - C_{10} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y
- 15

R^8 es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR^1 , etilo, o etoxilo;

comprendiendo dicho método hacer reaccionar un compuesto de fórmula 11



11

con un agente alquilante para proporcionar un compuesto de fórmula 12.

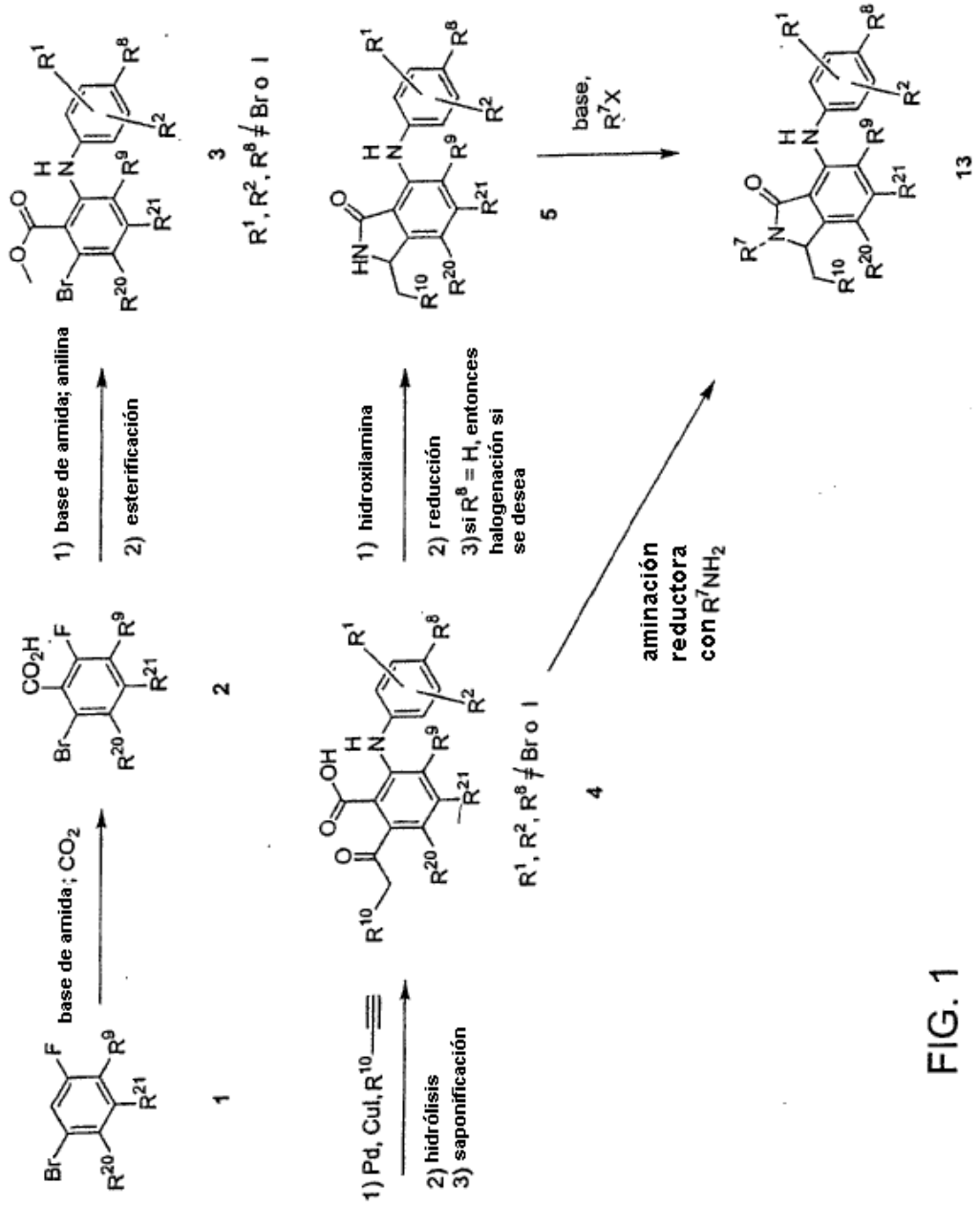


FIG. 1

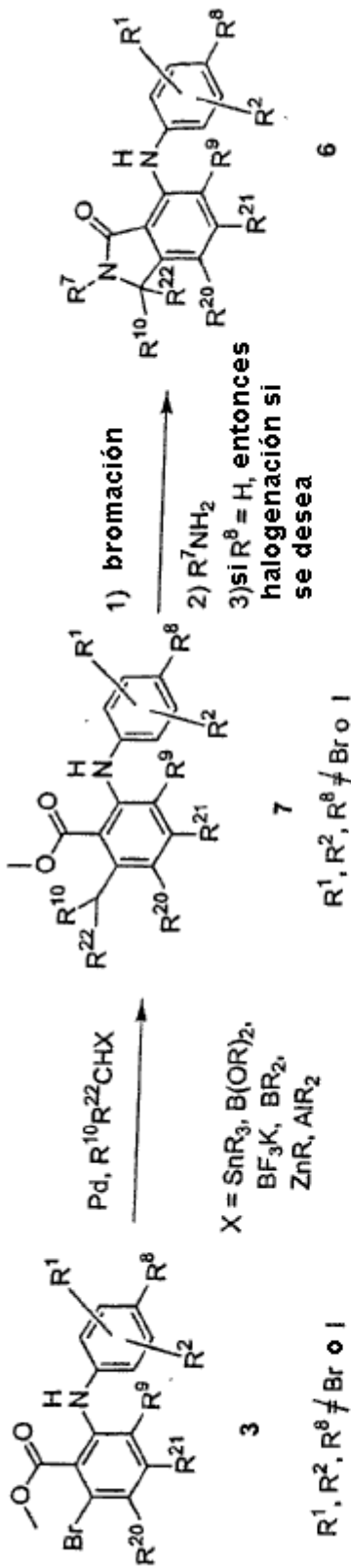


FIG. 2

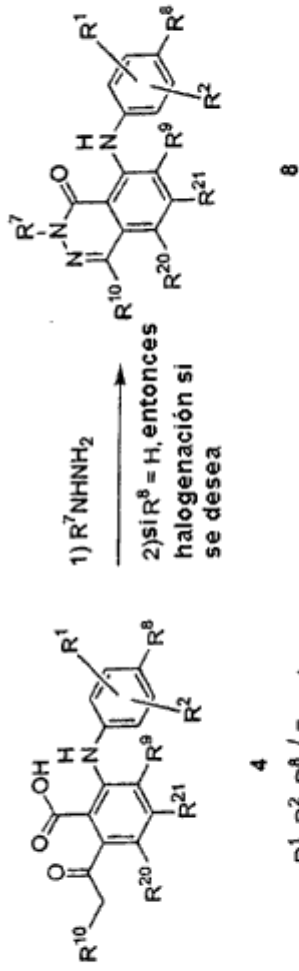


FIG. 3

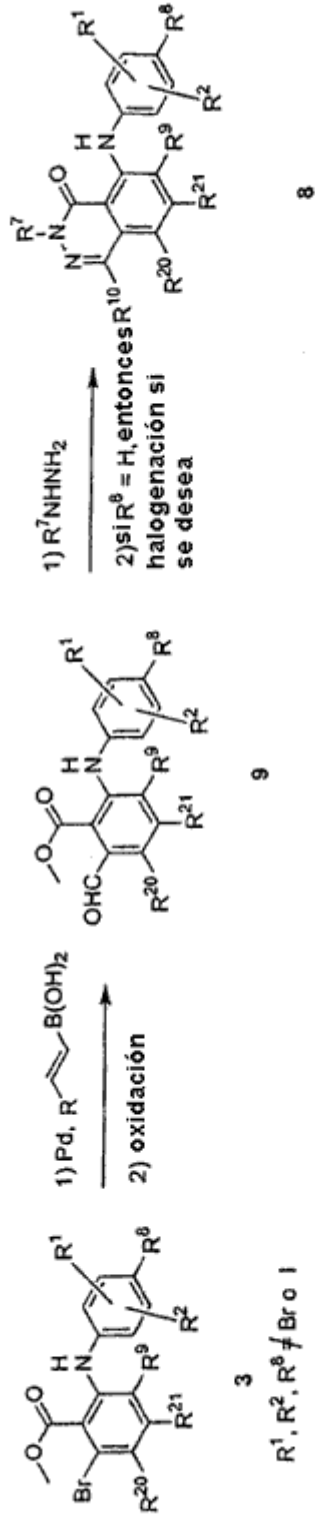


FIG. 4

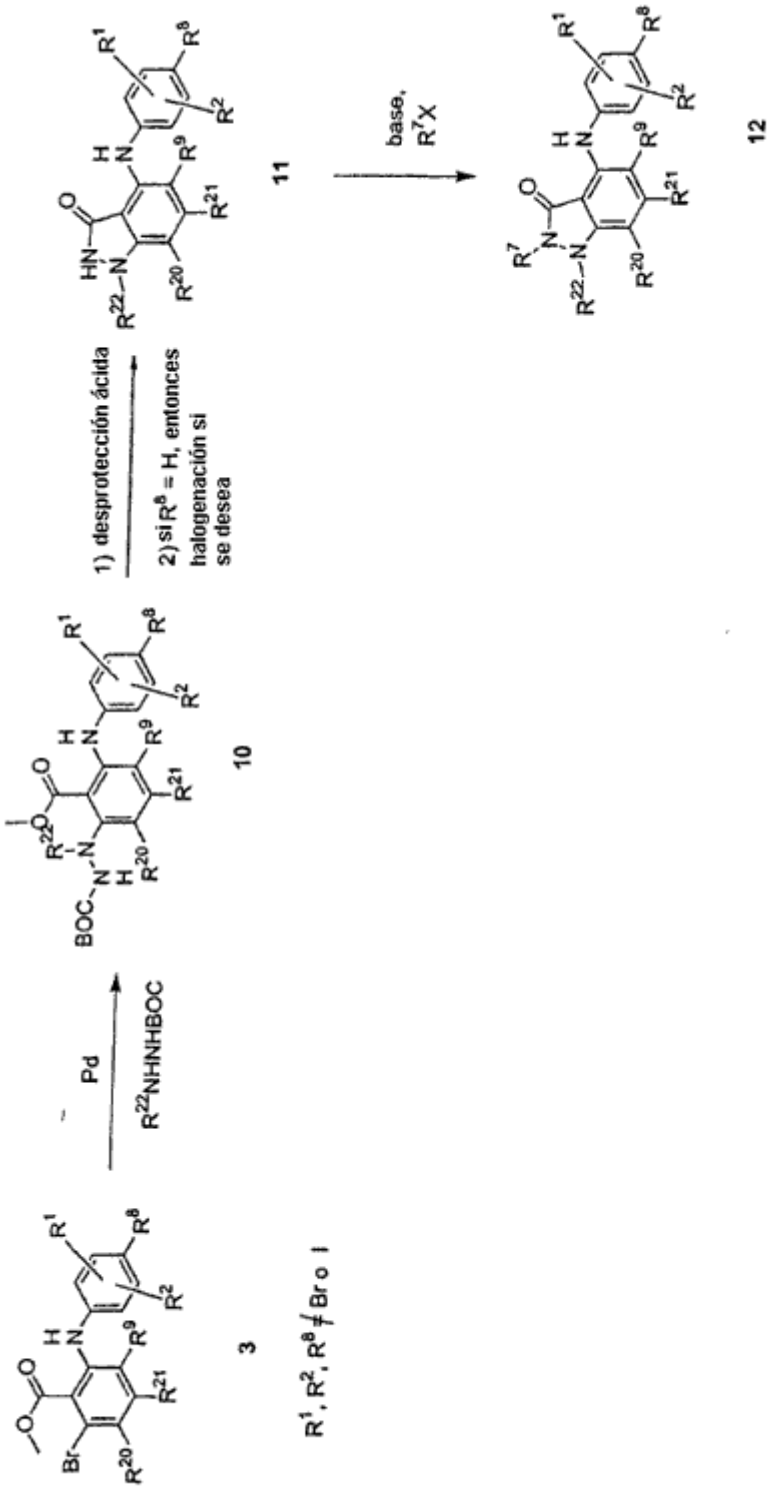


FIG. 5