

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 707**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08864072 .7**  
96 Fecha de presentación: **19.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2220092**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

54 Título: **Azaindolizinas y procedimientos de uso**

30 Prioridad:  
**21.12.2007 US 15942**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.09.2012**

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

72 Inventor/es:  
**PRICE, Stephen;**  
**HEALD, Robert y**  
**HEWITT, Peter**

74 Agente/Representante:  
**Ponti Sales, Adelaida**

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

ES 2 387 707 T3

## DESCRIPCIÓN

Azaindolizinas y procedimientos de uso.

## 5 [0001] CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La invención se refiere a azaindolizinas con actividad anticancerosa, y más específicamente, a azaindolizinas que inhiben la actividad MEK cinasa. La invención se refiere también a los usos médicos de los compuestos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o para la inhibición del crecimiento celular anormal o para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

## 10 [0003] ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

[0005] Ha habido pruebas fehacientes de que las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de proteína cinasas implicadas en la ruta de MAP cinasa conducen a una proliferación celular incontrolada y, eventualmente, a la formación de tumor en enfermedades proliferativas. 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 MAP cinasa. Las formas mutadas oncogénicas de Ras se encuentran en un 50 % de los cánceres de colon y > 90 % de los pancreáticos, así como en muchos otros tipos de cánceres (Kohl y col., Science 1993, 260, 1834 – 1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más de un 60 % de los melanomas malignos (Davies, H. y col., Nature 2002, 417, 949 – 954). Estas mutaciones en bRaf dan como resultado una cascada de MAP cinasa constitutivamente activa. Los estudios de muestras tumorales primarias y líneas celulares han mostrado también la activación constitutiva o sobreactivación de la ruta de MAP cinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. y col., Oncogene 1999, 18, 813 – 822).

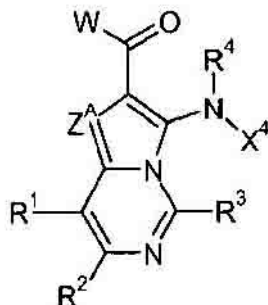
[0006] La MEK ha surgido como una diana terapéutica atractiva en la ruta de la cascada de MAP cinasa. La MEK, posterior a Ras y Raf, es altamente específica de la fosforilación de MAP cinasa; de hecho, los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son las MAP cinasas ERK1 y 2. Se ha mostrado en varios estudios que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial. Por ejemplo, se ha mostrado que los inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento tumoral humano en xenoinjertos de ratón atímico (Sebolt-Leopold y col., Nature-Medicine 1999, 5 (7), 810 – 816); Trachet y col., "AACR", 6 – 10 de abril de 2002, póster nº 5426; Tecle, H. "IBC 2<sup>nd</sup> International Conference of Protein Kinases", 9 – 10 de sep. 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 y col., J. Clin. Invest. 2001, 108 (6), 851 – 859).

[0007] Se han discutido también varios inhibidores de MEK de molécula pequeña, por ejemplo, en los documentos WO 02/06213, WO 03/077855 y WO 03/077914. El documento US 2005/153942 da a conocer inhibidores de MEK que están basados en pirazolopiridinas sustituidas con grupos *N*-alcoxicarboxamida y grupos fenilamina adyacentes. El documento US 2005/049276 describe adicionalmente inhibidores de MEK basados en imidazopiridinas sustituidas con grupos *N*-hidroxialquilcarboxamida y fenilamina adyacentes. Sigue existiendo la necesidad de nuevos inhibidores de MEK como agentes terapéuticos eficaces y seguros para tratar una variedad de estados patológicos proliferativos, tales como afecciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades moduladas por la cascada de MEK.

## 60 [0008] SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0009] La invención se refiere en general a azaindolizinas de fórmula I-a (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) con actividad anticancerosa y/o antiinflamatoria, y más específicamente con actividad inhibidora de MEK

cinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos e inflamatorios están caracterizados por la modulación de la función de MEK cinasa, por ejemplo, mediante mutaciones o sobreexpresión de proteínas. En consecuencia, los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer y/o enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide.



I-a

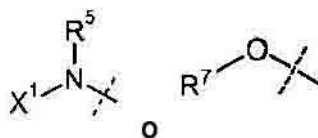
en la que:

$Z^A$  es  $CR^A$ ;

$R^A$  es H,  $CF_3$ , halógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o CN;

10 cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-SR^{16}$  o  $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ ;

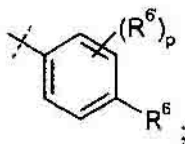
W es



15  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;  
 $X^1$  se selecciona de  $R^7$  y  $-OR^7$ ; cuando  $X^1$  es  $R^7$ ,  $X^1$  (concretamente  $R^7$ ) se toma opcionalmente junto con  $R^5$  y el átomo de nitrógeno al que están unidos formando un anillo saturado o insaturado de 4 – 7 miembros que tiene 0 – 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y)(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)NR^{16}R^{17}$  y  $R^{16}$ ;

25 cada  $R^7$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

$X^4$  es



30  $R^6$  es H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$  o  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ;

$R^6$  es H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , carbociclilo,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , heterociclilo, arilo o heteroarilo;

35 p es 0, 1, 2 o 3;

cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

en los que cada uno de dichos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^A$  está independientemente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-Si(\text{alquilo } C_1-C_6)_3$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y)(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)NR^{16}R^{17}$  y  $R^{16}$ ;

$Y')(OR^{16})(OR^{17}), -(CR^{19})_nOP(OR^{16})(OR^{17}), -(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}, -(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}, -(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}, -(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16}), -(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16}), -(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}, -(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}, -(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$  y  $R^{18}$ ,  
 cada  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN,  $-OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $-NO_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-S$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHSO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-OC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-OC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-OC(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $NHC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-NHC(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ) y  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ );  
 o  $R^{16}$  y  $R^{17}$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN,  $-OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $-NO_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-S$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHSO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-OC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-OC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-OC(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-NHC(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ) y  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ );  
 $R^{19}$  y  $R^{20}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1-C_{12}$ ,  $-(CH_2)_n$ -arilo;  $-(CH_2)_n$ -carbociclilo,  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, y  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo;  
 cada  $Y'$  es independientemente O,  $NR^{21}$  o S; y  
 $R^{21}$  es H o alquilo  $C_1-C_{12}$ .

**[0010]** La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención incluye también una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos, hidratos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable) que comprende adicionalmente un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Las presentes composiciones son también útiles para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

**[0011]** La presente invención incluye compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de inhibición del crecimiento celular anormal o de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico.

**[0012]** La presente invención incluye compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, solo o en combinación con un segundo agente antiinflamatorio.

#### **[0013]** DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES EJEMPLARES

**[0014]** Se hará ahora referencia con detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Un especialista en la materia reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada en modo alguno a los procedimientos y materiales descritos. En el caso en que uno o más de los materiales de bibliografía, patentes y similares incorporados difiera o se contradiga con esta solicitud, incluyendo pero sin limitación términos definidos, uso de términos, técnicas descritas o similares, prevalece esta solicitud.

#### **[0015]** DEFINICIONES

**[0016]** El término "alquilo" como se usa en la presente memoria designa un radical hidrocarburo monovalente

saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me,  $-\text{CH}_3$ ), etilo (Et,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-propilo (n-Pr, n-propilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-propilo (i-Pr, i-propilo,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-1-propilo (i-Bu, isobutilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-butilo (s-Bu, sec-butilo,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-metil-2-propilo (t-Bu, *terc*-butilo,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-pentilo (n-pentilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-2-butilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-metil-2-butilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-metil-1-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-1-butilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-hexilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-hexilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-hexilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-metil-2-pentilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-metil-2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-metil-2-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-metil-3-pentilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-metil-3-pentilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butilo ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butilo ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

**[0017]** El término “alquenilo” designa un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, concretamente, un doble enlace carbono-carbono  $\text{sp}^2$ , en el que el radical alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o como alternativa, orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo ( $-\text{CH} = \text{CH}_2$ ), alilo ( $-\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$ ) y similares.

**[0018]** El término “alquinilo” designa un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de 2 a 12 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, concretamente un triple enlace carbono-carbono  $\text{sp}$ . Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), propinilo (propargilo,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) y similares.

**[0019]** Los términos “carbociclo”, “carbociclilo”, “anillo carbocíclico” y “cicloalquilo” designan un anillo monovalente no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos pueden disponerse, por ejemplo, en forma de un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen de 9 a 10 átomos de anillo pueden disponerse en forma de un sistema bicíclico [5,6] o [6,6] o de sistemas de puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

**[0020]** “Ariilo” significa un radical hidrocarburo monovalente aromático de 6-18 átomos de carbono derivado de la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos ariilo se representan en las estructuras ejemplares como “Ar”. Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares.

**[0021]** Los términos “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” se usan intercambiamente en la presente memoria y designan un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (concretamente, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a 18 átomos de anillo en que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C, en que uno o más átomos de anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tenga de 3 a 7 miembros de anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tenga de 7 a 10 miembros de anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo: un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y en J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. “Heterociclilo” incluye también radicales en que los radicales heterocíclicos están fusionados con un anillo parcialmente insaturado o un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo y azabicyclo[2.2.2]hexanilo. Los restos espiro están también incluidos dentro del alcance de esta definición. Son ejemplos de grupo heterocíclico en el que los átomos de anillo están sustituidos con restos oxo (= O) pirimidinonilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo.

**[0022]** El término “heteroarilo” designa un radical monovalente aromático de 5 o 6 miembros de anillo, e incluye sistemas de anillo fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-18 átomos, que contienen uno

o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

**[0023]** Los grupos heterocíclicos o heteroarílicos pueden estar unidos a carbono (ligados a carbono) o nitrógeno (ligados a nitrógeno) cuando esto sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, en posición 2 o 3 de una aziridina, en posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina o en posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina.

**[0024]** A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno están unidos en posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1*H*-indazol, en posición 2 de un isoindol o isoindolina, en posición 4 de una morfolina y en posición 9 de un carbazol o β-carbolina.

**[0025]** El término “halógeno” designa F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en heteroarilo y heterocíclico incluyen las formas oxidadas tales como  $N^+ \rightarrow O^-$ ,  $S(O)$  y  $S(O)_2$ .

**[0026]** Los términos “tratar” y “tratamiento” designan tanto medidas de tratamiento terapéutico como profiláctico o preventivo, en los que el objeto es evitar o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico tal como el desarrollo o difusión de cáncer. Con fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio de síntomas, reducción de la extensión de la enfermedad, estado patológico estabilizado (concretamente, que no empeora), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico y remisión (parcial o total), detectable o indetectable. “Tratamiento” puede significar también prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los necesitados de tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o trastorno así como aquellos que tienden a tener la afección o trastorno o aquellos en que la afección o trastorno ha de prevenirse.

**[0027]** La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene el estado patológico, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retarda el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco puede reducir el número de células cancerosas, reducir el tamaño del tumor, inhibir (concretamente, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos, inhibir (concretamente, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral, inhibir en cierta medida el crecimiento tumoral y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En la medida en que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para terapia de cáncer, puede medirse la eficacia, por ejemplo, valorando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y/o determinándole el índice de respuesta (IR).

**[0028]** Los términos “crecimiento celular anormal” y “trastorno hiperproliferativo” se usan intercambiabilmente en esta solicitud. “Crecimiento celular anormal”, como se usa en la presente memoria a menos que indique otra cosa, designa un crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina cinasa mutada o sobreexpresando una tirosina cinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que aparece activación aberrante de tirosina cinasa; (3) cualquier tumor que prolifere por tirosina cinasas receptoras; (4) cualquier tumor que prolifere por activación aberrante de serina/treonina cinasa y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que aparezca activación aberrante de serina/treonina cinasa.

**[0029]** Los términos “cáncer” y “canceroso” designan o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o malignidades linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen carcinomas espinocelulares (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluyendo carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico (“CPNM”), adenocarcinoma pulmonar y carcinoma epidermoide del pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer

gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervicouterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endométrico o uterino, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, leucemia aguda, así como cáncer de cabeza/cerebro y cuello.

**[0030]** Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitinib (SU 11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafamib (SCH 66336), sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y la ciclofosfamida CYTOXAN®; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocidina, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenforamida, trietilenfosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enediínicos (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma II y caliqueamicina omega II (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33: 183 – 186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enediínicos cromoproteicos relacionados), aclacinomisininas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolinodoxorubicina, cianomorfolinodoxorubicina, 2-pirrolinodoxorubicina y desoxidoxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina; mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplomycin, porfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regeneradores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; un epotilón; etoglucido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (exento de Cremophor), formulaciones de paclitaxel en formulaciones de nanopartículas de albúmina manipuladas (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® (doxetacel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilomitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

**[0031]** Se incluyen también en la definición de “agente quimioterapéutico”: (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptor de estrógenos (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolánico del nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa; (v) inhibidores de lipasa cinasa; (vi)

oligonucleótidos anticodificantes, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante tales como, por ejemplo, PKC- $\alpha$ , Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como los inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech) y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Otros agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II) e inhibidores de tirosina cinasa receptora de VEGF. Se describen ejemplos de dichos inhibidores de metaloproteinasa de matriz útiles, que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos/combinaciones (tales como uno cualquiera de los ejemplos de los EJEMPLOS 5-10), en los documentos WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, patente de EE.UU. nº 5.863.949, patente de EE.UU. nº 5.861.510 y EP 780.386. Los ejemplos de inhibidores de tirosina cinasa receptora de VEGF incluyen 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropox)quinazolina (AZD2171; ejemplo 240 del documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), y compuestos tales como los dados a conocer en las publicaciones PCT nº WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354).

**[0032]** Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos (tales como uno cualquiera de los compuestos del título de los EJEMPLOS 5 – 10) incluyen inhibidores de PI3K (fosfoinositida-3 cinasa), tales como los reseñados en Yaguchi y col. (2006) Jour of the Nat. Cancer Inst. 98(8): 545-556; los documentos US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; US 2008/0242665; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; US 6703414 y WO 97/15658. Los ejemplos específicos de dichos inhibidores de PI3K incluyen SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.) y GDC-0941 (inhibidor de PI3K, Genentech, Inc.).

**[0033]** El término “enfermedades inflamatorias” como se usa en esta solicitud incluye, pero sin limitación, artritis reumatoide, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad fibrótica hepática y renal, enfermedad de Crohn, lupus, enfermedades cutáneas tales como psoriasis, eccema y escleroderma, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relacionados con complicaciones diabéticas, insuficiencia orgánica fibrótica en órganos tales como pulmón, hígado, riñón y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular tales como síndrome coronario agudo.

**[0034]** Un “agente antiinflamatorio” es un compuesto útil en el tratamiento de la inflamación. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen productos terapéuticos proteicos inyectables tales como Enbrel®, Remicade®, Humira® y Kineret®. Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como ibuprofeno o aspirina (que reducen la hinchazón y alivian el dolor); fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) tales como metotrexato; 5-aminosalicilatos (sulfasalazina y agentes exentos de sulfá); corticosteroides; inmunomoduladores tales como 6-mercaptopurina (“6-MP”), azatioprina (“AZA”), ciclosporinas y modificadores de la respuesta biológica tales como Remicade™ (infliximab) y Enbrel™ (etanercept); factores de crecimiento de fibroblastos; factores de crecimiento derivados de plaquetas; bloqueantes enzimáticos tales como Arava™ (leflunomida) y/o agentes protectores de cartílago tales como ácido hialurónico, glucosalina y condroitina.

**[0035]** El término “profármaco” como se usa en esta solicitud designa una forma precursora o derivada de un compuesto de la invención que puede activarse enzimática o hidrolíticamente o convertirse en la forma original más activa. Véanse, por ejemplo, Wilman, “Prodrugs in Cancer Chemotherapy” Biochemical Society Transactions, 14, pág. 375 – 382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella y col., “Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, Directed Drug Delivery”, Borchardt y col., (ed.), pág. 247 – 267, Humana Press (1985). Los profármacos de esta invención incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen éster, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptido, profármacos de D-aminoácidos modificados, profármacos glucosilados, profármacos que contienen  $\beta$ -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse en el fármaco citotóxico libre más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivatizarse hasta un profármaco para uso en esta invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos tales como se describen anteriormente.

**[0036]** Un “metabolito” es un producto producido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto

especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la materia y determinarse sus actividades usando ensayos tales como los descritos en la presente memoria. Dichos productos pueden ser el resultado, por ejemplo, de la oxidación, hidroxilación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similar del compuesto administrado.

En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo.

**[0037]** Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta por diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivos que es útil para el suministro de un fármaco (tal como los inhibidores de MEK dados a conocer en la presente memoria y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen habitualmente en una formación bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

**[0038]** El término "inserto de envase" se usa para designar las instrucciones incluidas normalmente en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contiene información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos referentes al uso de dichos productos terapéuticos.

**[0039]** El término "quiral" designa moléculas que tienen la propiedad de no superposición con el producto imagen especular, mientras que el término "aquiral" designa moléculas que son superponibles con su producto imagen especular.

**[0040]** El término "estereoisómero" designa compuestos que tienen idéntica constitución química y conectividad, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no pueden interconvertirse por rotación alrededor de enlaces sencillos.

**[0041]** "Diastereómero" designa un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse por procedimientos analíticos de alta resolución tales como cristalización, electroforesis y cromatografía.

**[0042]** "Enantiómeros" designa dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

**[0043]** Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en la presente memoria siguen generalmente a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill "Dictionary of Chemical Terms" (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropoisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Existen muchos compuestos orgánicos en formas ópticamente activas, concretamente, tienen la capacidad de hacer rotar el plano de la luz polarizada plana. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto de prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico puede designarse también como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50: 50 de enantiómeros se designa como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" designan una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

**[0044]** El término "tautómero" o "forma tautomérica" designa isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

**[0045]** La frase "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria designa sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (concretamente 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio),

sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo magnesio) y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

**[0046]** Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la materia, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, 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 glucólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico; un  $\alpha$ -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.

**[0047]** Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

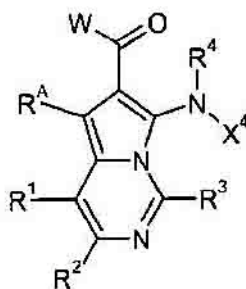
**[0048]** La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o con el mamífero que se está tratando.

**[0049]** Un "solvato" designa una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" designa el complejo en que la molécula de disolvente es agua.

**[0050]** El término "grupo protector" designa un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" designa un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y *tert*-butilsililo. Un "grupo protector de carboxilo" designa un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo comunes incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

**[0051]** Los términos "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención", "compuestos de fórmula I-a", "azaindolizinas" y "azaindolizinas de fórmula I-a", a menos que se indique otra cosa, incluyen los compuestos/azaindolizinas de fórmula I-a y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos de los mismos.

**[0052]** La presente invención proporciona azaindolizinas de fórmula I-a como se describe anteriormente útiles como inhibidores de cinasa, particularmente útiles como inhibidores de MEK cinasa. La presente invención incluye compuestos de fórmula II-a (concretamente,  $Z^A$  es  $CR^A$ ) y en que todas las demás variables como se definen en la fórmula I-a.



**[0053]** En una realización de la presente invención,  $R^1$  es H, halógeno, CN,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NR^{16}R^{17}$ ,  $-OR^{16}$ , o  $-SR^{16}$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a.

**[0054]** En otra realización de la presente invención,  $R^1$  es H, Cl, Br, F, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , metilo, etilo,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$  u  $-OCH_3$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a.

**[0055]** En otra realización de la presente invención,  $R^1$  es H, Cl, F,  $CF_3$  o metilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a.

**[0056]** En otra realización de la presente invención,  $R^1$  es H o F; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a.

**[0057]** En una realización de la presente invención,  $R^2$  es H, halógeno, CN,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NR^{16}R^{17}$ ,  $-OR^{16}$ , o  $-SR^{16}$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0058]** En otra realización de la presente invención,  $R^2$  es H, Cl, F, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , metilo, etilo,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$  u  $-OCH_3$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0059]** En otra realización de la presente invención,  $R^2$  es H, Cl, F,  $CF_3$  o metilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0060]** En otra realización de la presente invención,  $R^2$  es H; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0061]** En una realización de la presente invención,  $R^3$  es H, halógeno, CN,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-NR^{16}R^{17}$ ,  $-OR^{16}$ , o  $-SR^{16}$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0062]** En otra realización de la presente invención,  $R^3$  es H, Cl, F, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , metilo, etilo,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$  u  $-OCH_3$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0063]** En otra realización de la presente invención,  $R^3$  es H, Cl, F,  $CF_3$  o metilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0064]** En otra realización de la presente invención,  $R^3$  es H; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0065]** En una realización de la presente invención,  $R^A$  es H, halógeno o  $CF_3$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0066]** En otra realización,  $R^A$  es H, F o Cl; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0067]** En una realización de la presente invención,  $R^4$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0068]** En otra realización de la presente invención,  $R^4$  es H o metilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0069]** En otra realización de la presente invención,  $R^4$  es H; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0070]** En una realización de la presente invención,  $R^5$  es H o alquilo  $C_1$ - $C_6$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0071]** En otra realización de la presente invención,  $R^5$  es H o metilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0072]** En una realización de la presente invención,  $R^5$  es H; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0073]** En otra realización de la presente invención,  $R^5$  es metilo; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

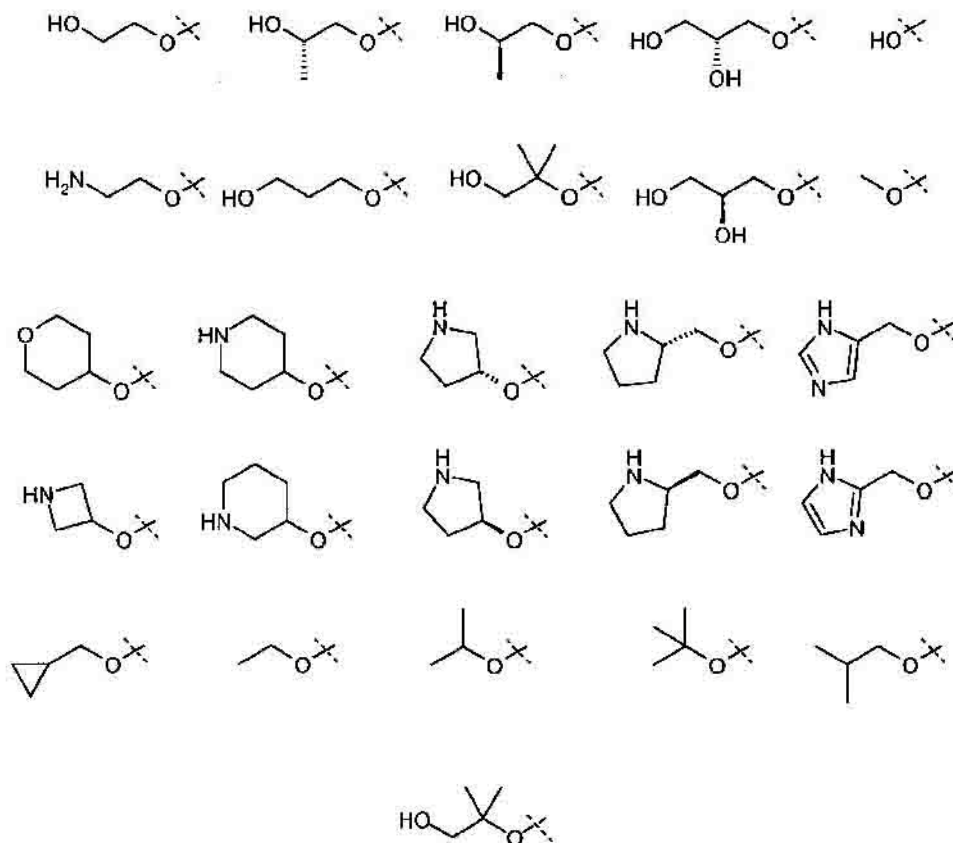
**[0074]** En una realización de la presente invención,  $X^1$  es  $OR^7$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0075]** En una realización de la presente invención,  $X^1$  es  $OR^7$ , en la que  $R^7$  es H o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  (por ejemplo, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}SO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y)(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)NR^{16}R^{17}$ , y  $R^{16}$ , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0076]** En otra realización de la presente invención,  $X^1$  es  $OR^7$ , en la que  $R^7$  es heterociclilo (por ejemplo, heterociclilo de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}SO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y)(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)NR^{16}R^{17}$ , y  $R^{16}$ , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

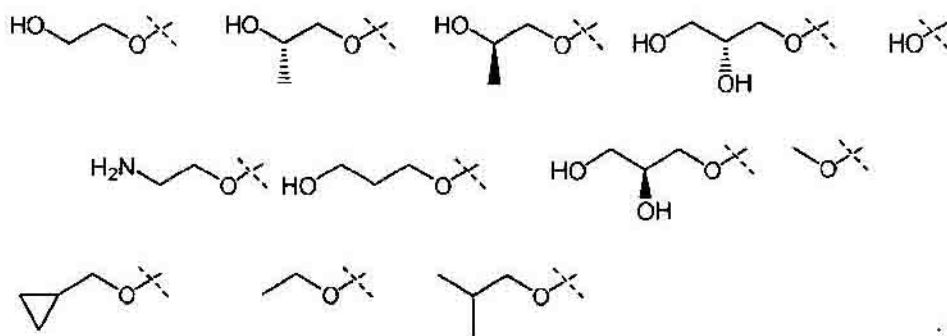
**[0077]** En otra realización de la presente invención,  $X^1$  es  $OR^7$ , en la que  $R^7$  es heterociclilo de 4 a 6 miembros que tiene 1 átomo de anillo de nitrógeno, estando opcionalmente sustituido dicho heterociclilo con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}SO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y)(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)NR^{16}R^{17}$ , y  $R^{16}$ , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

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



y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0079]** En otra realización de la presente invención,  $X^1$  es:



y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0080]** En una realización de la presente invención,  $X^1$  es  $R^7$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I o I-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0081]** En otra realización de la presente invención,  $X^1$  es  $R^7$ , en la que  $R^7$  es H o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  (por ejemplo, alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ , y  $R^{16}$ , y todas las demás variables

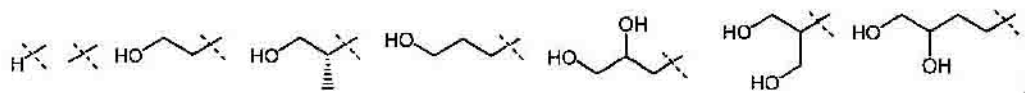
son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0082]** En otra realización de la presente invención,  $X^1$  es



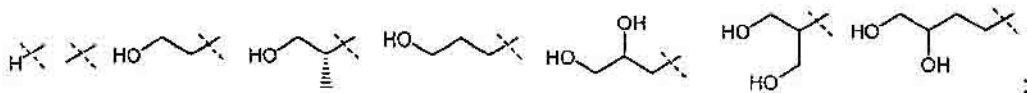
y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0083]** En otra realización de la presente invención,  $R^5$  es H y  $X^1$  es



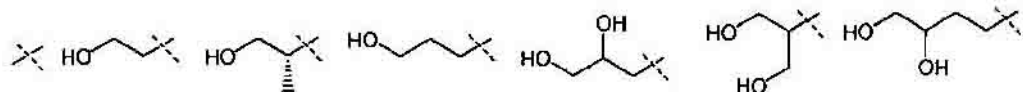
y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0084]** En otra realización de la presente invención,  $R^5$  es H,  $R^A$  es H y  $X^1$  es



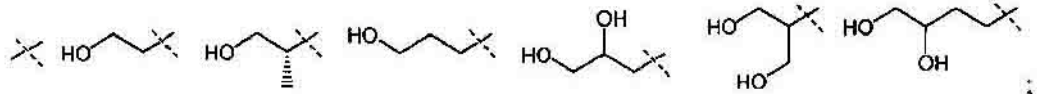
y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0085]** En otra realización de la presente invención,  $X^1$  es



y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

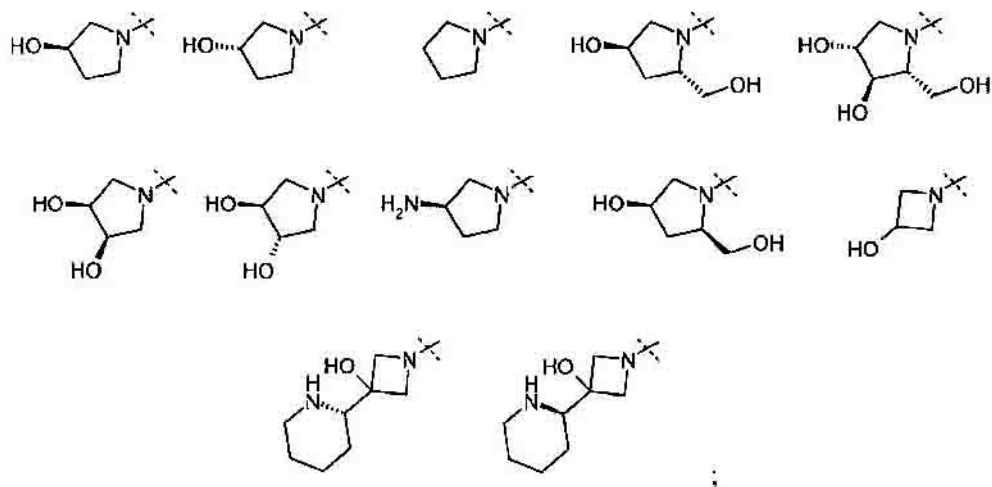
**[0086]** En otra realización de la presente invención,  $R^5$  es metilo y  $X^1$  es



y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0087]** En una realización de la presente invención,  $X^1$  es  $R^7$  y  $X^1$  (concretamente  $R^7$ ) se toma conjuntamente con  $R^5$  y el átomo de nitrógeno al que están unidos formando un anillo cíclico saturado de 4 – 5 miembros que tiene 0 – 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo cíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y)(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)NR^{16}R^{17}$ , y  $R^{16}$ , y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0088]** En otra realización de la presente invención, W es:



y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

5 **[0089]** En una realización de la presente invención, W es  $-OR^7$ , en la que  $R^7$  es H o alquilo  $C_1-C_{12}$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

10 **[0090]** En otra realización de la presente invención, W es  $-OR^7$ , en la que  $R^7$  es H; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

15 **[0091]** En una realización de la presente invención, W es  $-OR^7$ , en la que  $R^7$  es alquilo  $C_1-C_6$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

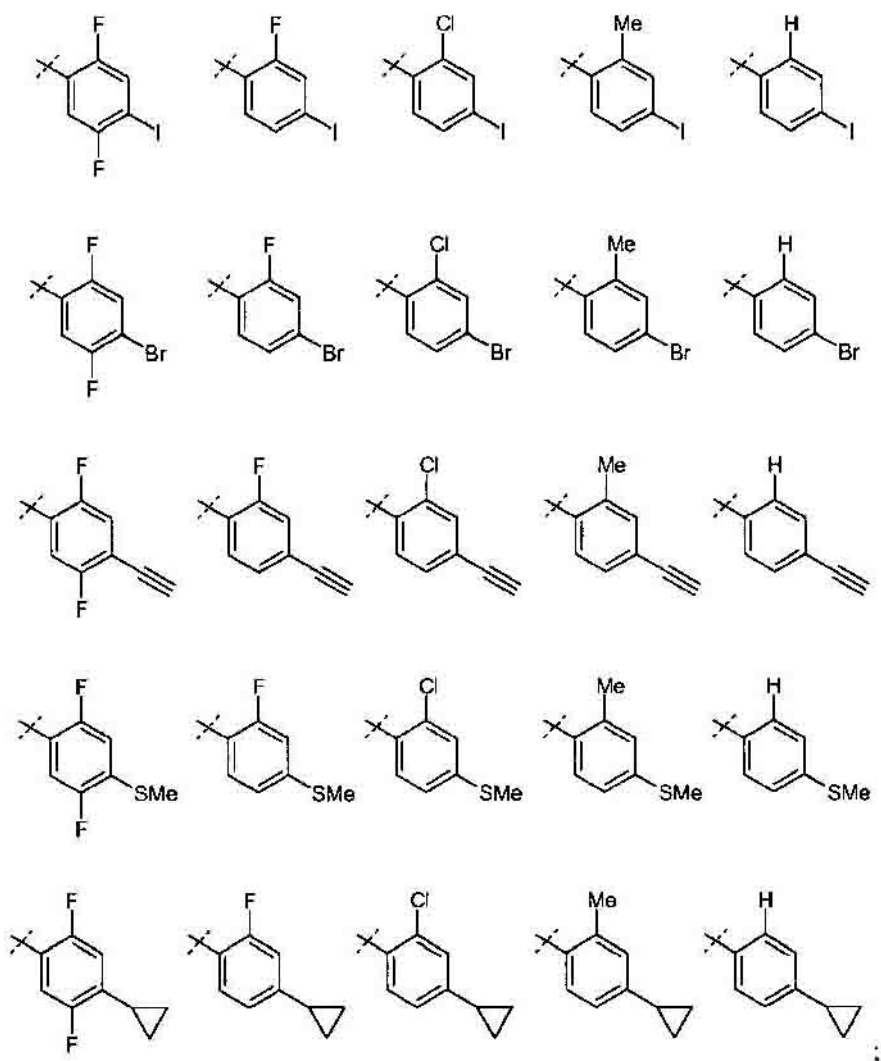
20 **[0092]** En una realización de la presente invención,  $R^6$  es halógeno, alquilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo o  $-SR^{16}$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

25 **[0093]** En otra realización de la presente invención,  $R^6$  es halógeno, alquilo  $C_2-C_3$ , carbociclilo  $C_3$  o  $-SR^{16}$ , en la que  $R^{16}$  es alquilo  $C_1-C_2$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

**[0094]** En una realización de la presente invención,  $R^6$  es H, halógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

30 **[0095]** En una realización de la presente invención, p es 1 o 2; y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

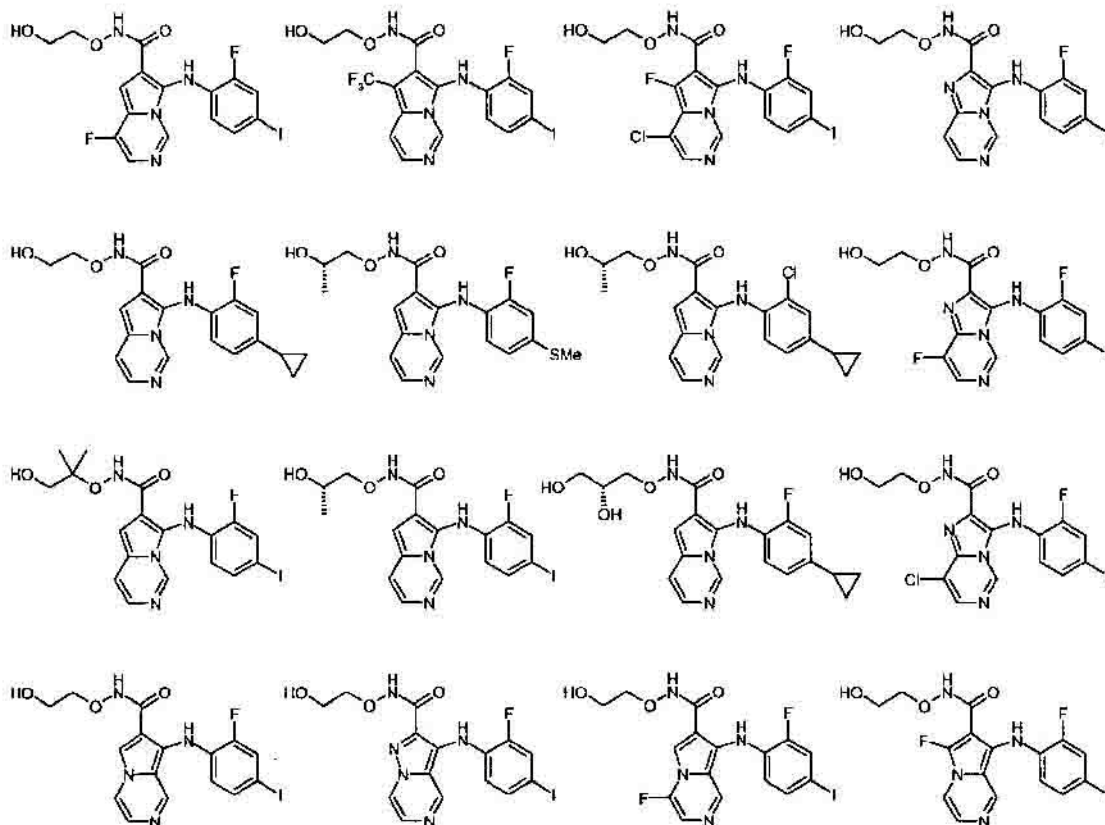
**[0096]** En otra realización de la presente invención,  $X^4$  es



y todas las demás variables son como se definen en la fórmula I-a o II-a, o como se definen en una cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

5

**[0097]** Otra realización de la presente invención incluye compuestos descritos en los EJEMPLOS 5-10 y los compuestos siguientes:

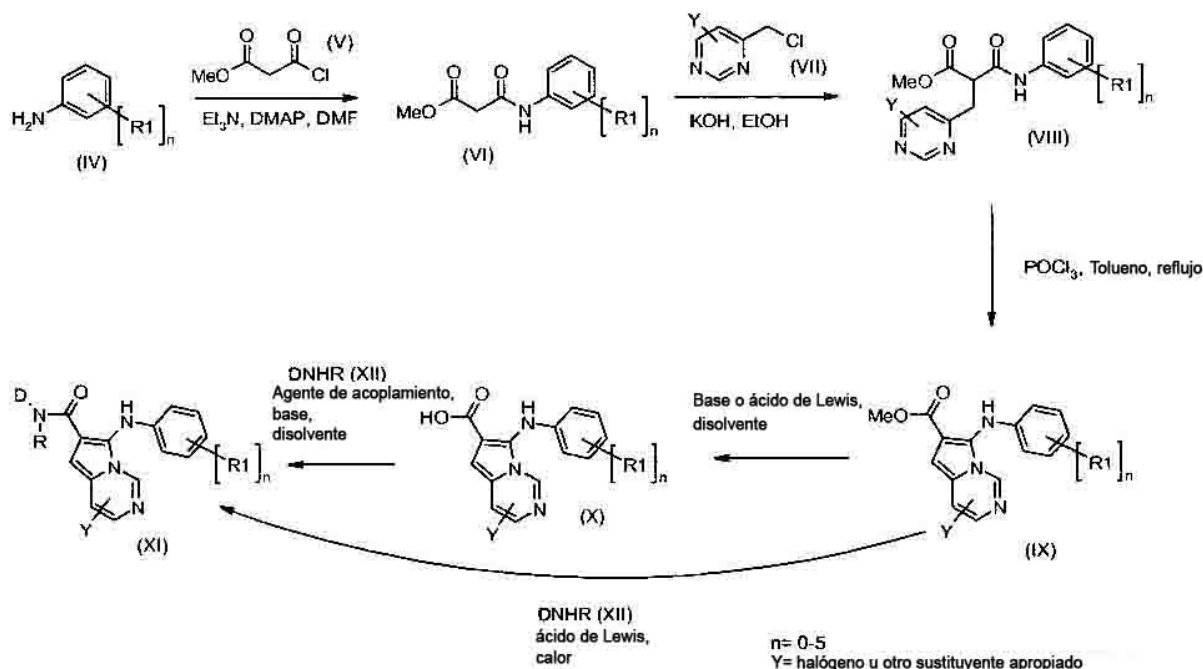


**[0098]** Preparación de compuestos de fórmula I-a

5 **[0099]** Los azaindoizinas de fórmula I-a se preparan según los procedimientos descritos a continuación en los esquemas y ejemplos o mediante procedimientos conocidos en la materia. Los materiales de partida y diversos intermedios pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles o prepararse usando procedimientos sintéticos bien conocidos (por ejemplo, aquellos descritos en los documentos WO02/06213, WO 03/077855 y WO03/077914).

10 **[0100]** Por ejemplo, las azaindolizinas de fórmula (II-a) pueden prepararse usando las rutas sintéticas expuestas en los Esquemas 1 y 2.

Esquema 1



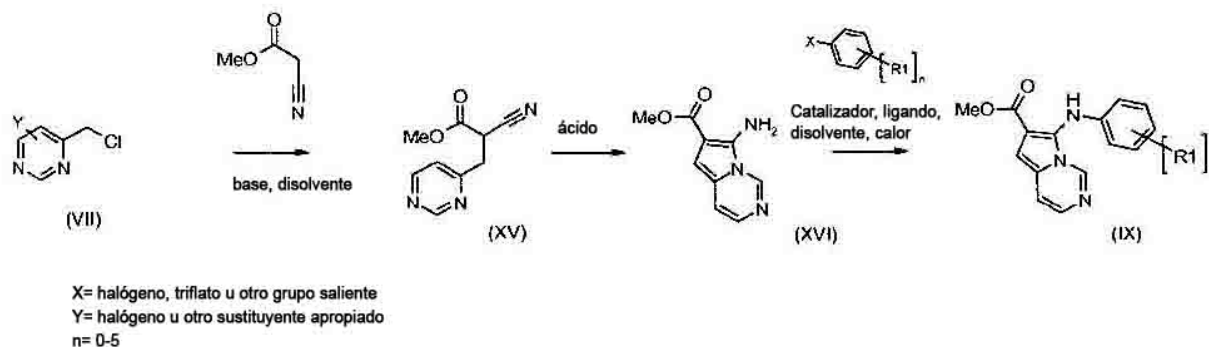
**[0101]** Las anilinas de fórmula (IV) (que incorporan sustituyentes  $\text{R}^1$  apropiados) pueden obtenerse comercialmente o prepararse según procedimientos descritos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de anilinas de fórmula (IV) mediante reacción con cloruros de ácido de fórmula (V) en presencia de una base tal como trietilamina y un catalizador tal como DMAP, en un disolvente tal como DMF. Los compuestos de fórmula (VI) pueden convertirse en compuestos de fórmula (VIII) mediante reacción con haluros de alquilo de fórmula (VII), en presencia de una base tal como hidróxido de potasio, en un disolvente tal como etanol. Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) mediante tratamiento con oxiclورو de fósforo, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura de 50 °C a reflujo.

**[0102]** Los compuestos de fórmula (X) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (IX) mediante reacción con una base tal como hidróxido de sodio en un disolvente tal como metanol, etanol o dioxano, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo. Como alternativa, los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX) mediante tratamiento con un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura de -78 °C a reflujo.

**[0103]** Los compuestos de fórmula (X) pueden hacerse reaccionar con una hidroxilamina funcionalizada de fórmula (XII) (comercialmente disponible o preparada según el Esquema 3) o una amina, y un agente de acoplamiento adecuado tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida en presencia de N-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente, obteniéndose los compuestos de fórmula (XI). Como alternativa, los compuestos de fórmula (XI) pueden obtenerse directamente a partir de compuestos de fórmula (IX) mediante reacción con una amina o hidroxilamina DNHR en presencia de un ácido de Lewis tal como trimetilaluminio en un disolvente tal como DCM, a una temperatura de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.

**[0104]** Como alternativa, los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse según el Esquema 2.

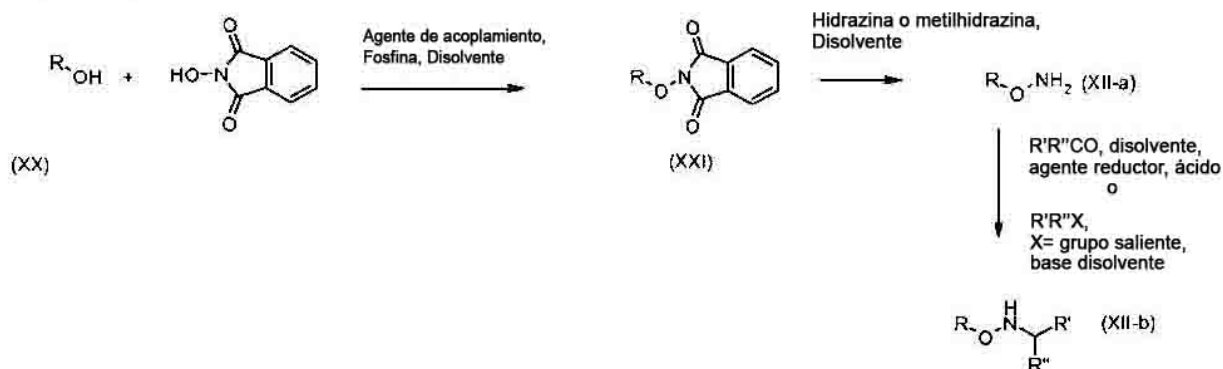
## Esquema 2



[0105] Las clorometilpirimidinas de fórmula (VII) pueden hacerse reaccionar con un éster de ácido cianoacético tal como éster metílico del ácido cianoacético en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como THF, a una temperatura de 0 °C a reflujo, formando compuestos de fórmula (XV). Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético, puro o en un disolvente tal como dioxano, a una temperatura de 50 °C a temperatura de reflujo o usando irradiación por microondas a una temperatura de 90 a 180 °C. Los compuestos de fórmula (IX) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (XVI) mediante reacción con un haluro de arilo o triflato de arilo (incorporando los sustituyentes R<sup>1</sup> apropiados), en presencia de un catalizador tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) o acetato de paladio, una base tal como fosfato de potasio, *tert*-butóxido de sodio, 1,8-diazabicyclo[5.4.1]undec-7-eno o carbonato de cesio, un ligando tal como 9,9'-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-(dimetoxi)bifenilo o tributilfosfina en un disolvente adecuado tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o dioxano, a una temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, o con irradiación por microondas a una temperatura de 70 a 150 °C. Los compuestos de fórmula (IX) pueden convertirse en compuestos de fórmula (XI) usando los procedimientos descritos en el Esquema 1.

[0106] Pueden prepararse hidroxilaminas de fórmula (XII) usando procedimientos descritos en la bibliografía o la ruta sintética expuesta en el Esquema 3.

## Esquema 3



[0107] Los alcoholes primarios o secundarios de fórmula general (XX) pueden prepararse usando procedimientos descritos en la bibliografía. Pueden hacerse reaccionar con N-hidroxifthalimida usando una fosfina y un reactivo de acoplamiento tal como azodicarboxilato de dietilo, proporcionando compuestos de fórmula general (XXI). Los compuestos de fórmula general (XXI) pueden desprotegerse usando hidrazina o metilhidrazina, proporcionando hidroxilaminas de fórmula general (XII-a). Los compuestos de fórmula (XII-a) pueden modificarse adicionalmente mediante aminación reductiva con aldehídos o cetonas usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borano-piridina, en un disolvente tal como dicloroetano, a una temperatura de temperatura ambiente a reflujo. Además, los compuestos de fórmula (XII-a) pueden modificarse adicionalmente mediante alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano, proporcionando hidroxilaminas de fórmula general (XII-b).

[0108] Se apreciará que, cuando existen grupos funcionales apropiados, los compuestos de fórmula (I) o cualquier intermedio usado en su preparación, pueden derivatizarse adicionalmente mediante uno o más

procedimientos sintéticos estándares empleando reacciones de sustitución, oxidación, reducción o escisión. Los enfoques de sustitución particulares incluyen procedimientos de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento convencionales.

**[0109]** Por ejemplo, los grupos bromuro o cloruro de arilo pueden convertirse en yoduros de arilo usando una reacción de Finkelstein, empleando una fuente de yoduro tal como yoduro de sodio, un catalizador tal como yoduro de cobre y un ligando tal como trans-*N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina en un disolvente tal como 1,4-dioxano, y calentando la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Los ariltrialquilsilanos pueden convertirse en yoduros de arilo tratando el silano con una fuente de yoduro tal como monoclóruo de yodo, en un disolvente tal como diclorometano con o sin ácido de Lewis tal como tetrafluoroborato de plata, a una temperatura de -40 °C a reflujo.

**[0110]** En un ejemplo adicional, los grupos amina primaria (-NH<sub>2</sub>) pueden alquilarse usando un proceso de alquilación reductiva que emplea un aldehído o una cetona y un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, o un alcohol tal como etanol, cuando sea necesario en presencia de un ácido tal como ácido acético aproximadamente a temperatura ambiente. Los grupos amina secundaria (-NH-) pueden alquilarse de forma similar empleando un aldehído.

**[0111]** En un ejemplo adicional, los grupos amina primaria o secundaria pueden convertirse en grupos amida (-NHCOR' o -NRCOR') mediante acilación. La acilación puede conseguirse mediante reacción con un cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, o mediante reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) en un disolvente adecuado tal como diclorometano. De forma similar, los grupos amina pueden convertirse en grupos sulfonamida (-NHSO<sub>2</sub>R' o -NR"SO<sub>2</sub>R') mediante reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Los grupos amina primaria o secundaria pueden convertirse en grupos urea (-NHCONR'R" o -NRCONR'R") mediante reacción con un isocianato apropiado en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

**[0112]** Puede obtenerse una amina (-NH<sub>2</sub>) mediante reducción de un grupo nitro (-NO<sub>2</sub>), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, usando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte tal como carbono en un disolvente tal como acetato de etilo o un alcohol, por ejemplo metanol. Como alternativa, la transformación puede llevarse a cabo mediante reducción química usando, por ejemplo, un metal, por ejemplo estaño o hierro, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico.

**[0113]** En un ejemplo adicional, los grupos amina (-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) pueden obtenerse mediante la reducción de nitrilos (-CN), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, paladio sobre un soporte tal como carbono, o níquel Raney, en un disolvente tal como un éter, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de - 78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

**[0114]** En un ejemplo adicional, los grupos amina (-NH<sub>2</sub>) pueden obtenerse a partir de grupos ácido carboxílico (-CO<sub>2</sub>H) mediante conversión de la correspondiente acilazida (-CON<sub>3</sub>), transposición de Curtius e hidrólisis del isocianato resultante (-N = C = O).

**[0115]** Los grupos aldehído (-CHO) pueden convertirse en grupos amina (-CH<sub>2</sub>NR'R") mediante aminación reductiva empleando una amina y un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol tal como etanol, cuando sea necesario en presencia de un ácido tal como ácido acético a aproximadamente temperatura ambiente.

**[0116]** En un ejemplo adicional, los grupos aldehído pueden convertirse en grupos alqueno (-CH = CHR') mediante el uso de una reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons usando un fosforano o fosfonato apropiado en condiciones estándar conocidas por los especialistas en la materia.

**[0117]** Los grupos aldehído pueden obtenerse mediante la reducción de grupos éster (tales como -CO<sub>2</sub>Et) o nitrilos (-CN) usando hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado tal como tolueno. Como alternativa, los grupos aldehído pueden obtenerse mediante la oxidación de grupos alcohol usando cualquier agente oxidante adecuado conocido por los especialistas en la materia.

**[0118]** Los grupos éster (-CO<sub>2</sub>R') pueden convertirse en el correspondiente grupo ácido (-CO<sub>2</sub>H) mediante hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza de R. Si R es *terc*-butilo, la hidrólisis catalizada por ácido puede conseguirse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente acuoso o mediante tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente acuoso.

**[0119]** Los grupos ácido carboxílico (-CO<sub>2</sub>H) pueden convertirse en amidas (CONHR' o -CONR'R'') mediante reacción con una amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

**[0120]** En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos pueden prolongarse en un carbono (concretamente, -CO<sub>2</sub>H a -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) mediante la conversión en el correspondiente cloruro de ácido (-COCl) seguido de síntesis de Arndt-Eistert.

**[0121]** En un ejemplo adicional, los grupos -OH pueden generarse a partir del correspondiente éster (por ejemplo, -CO<sub>2</sub>R') o aldehído (-CHO) mediante reducción usando, por ejemplo, un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio y aluminio en dietiléter o tetrahidrofurano, o borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol. Como alternativa, puede prepararse un alcohol mediante reducción del correspondiente ácido (-CO<sub>2</sub>H) usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, o usando borano en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

**[0122]** Los grupos alcohol pueden convertirse en grupos salientes tales como átomos de halógeno o grupos sulfonyloxilo tales como un alquilsulfonyloxilo, por ejemplo, trifluorometilsulfonyloxilo o arilsulfonyloxilo, por ejemplo, un grupo p-toluenosulfonyloxilo, usando condiciones conocidas por los especialistas en la materia. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un alcohol con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, diclorometano), proporcionando el correspondiente cloruro. Puede usarse también una base (por ejemplo, trietilamina) en la reacción.

**[0123]** En otro ejemplo, pueden alquilarse grupos alcohol, fenol o amida acoplando un fenol o amida con un alcohol en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, y un activador tal como azodicarboxilato de dietilo, diisopropilo o dimetilo. Como alternativa, la alquilación puede conseguirse mediante desprotonación usando una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio seguido de la posterior adición de un agente alquilante tal como un haluro de alquilo.

**[0124]** Los sustituyentes halogenados aromáticos de los compuestos pueden someterse a intercambio halógeno-metal mediante tratamiento con una base, por ejemplo, una base de litio tal como n-butil- o *tert*-butil-litio, opcionalmente a baja temperatura, por ejemplo de aproximadamente -78 °C, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, e inactivando entonces con un electrófilo para introducir el sustituyente deseado. Por tanto, puede introducirse por ejemplo un grupo formilo usando *N,N*-dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes halogenados aromáticos pueden someterse como alternativa a reacciones catalizadas por metal (por ejemplo, paladio o cobre) para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, tio o amino. Los procedimientos adecuados que pueden emplearse incluyen aquellos descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig. Los sustituyentes halogenados aromáticos pueden experimentar también desplazamiento nucleofílico después de la reacción con un nucleófilo apropiado tal como una amina o un alcohol. Ventajosamente, dicha reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada en presencia de irradiación por microondas.

**[0125]** Se ensaya en los compuestos de la presente invención su capacidad de inhibir la actividad y activación de MEK (ensayos primarios) y sus efectos biológicos sobre células en crecimiento (ensayos secundarios) como se describe a continuación. Los compuestos de la presente invención que tienen *Cl*<sub>50</sub> menores de 5 μM (más preferiblemente, menores de 0,1 μM, lo más preferiblemente menores de 0,01 μM) en el ensayo de actividad de MEK del ejemplo 1, *Cl*<sub>50</sub> menores de 5 μM (más preferiblemente menores de 1 μM, aún más preferiblemente menores de 0,1 μM, lo más preferiblemente menores de 0,01 μM) en el ensayo de activación de MEK del ejemplo 2, *CE*<sub>50</sub> menores de 10 μM (más preferiblemente menores de 1 μM, aún más preferiblemente menores de 0,5 μM, lo más preferiblemente menores de 0,1 μM) en el ensayo de proliferación celular del ejemplo 3, y/o *CE*<sub>50</sub> menores de 10 μM (más preferiblemente menores de 1 M, aún más preferiblemente menores de 0,5 μM, lo más preferiblemente menores de 0,1 μM) en el ensayo de fosforilación de ERK del ejemplo 4, son útiles como inhibidores de MEK.

**[0126]** La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención incluye también una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende adicionalmente un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio tal como los descritos en la presente memoria. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Las presentes composiciones son también útiles para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

**[0127]** Los presentes compuestos (tales como uno cualquiera de los compuestos del título de los EJEMPLOS 5-10) y composiciones son también útiles para tratar una enfermedad autoinmunitaria, trastorno óseo destructivo, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad vírica, enfermedad fibrótica o enfermedad

neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Los ejemplos de dichas enfermedades/trastornos incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad poliquística renal, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo de trasplante de órgano, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático e infecciones víricas tales como por VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), papilomavirus humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (EBV). El dolor crónico, con fines de la presente invención, incluye, pero sin limitación, dolor idiopático y dolor asociado a alcoholismo crónico, deficiencia vitamínica, uremia, hipotiroidismo, inflamación, artritis y dolor postoperatorio. El dolor neuropático está asociado a numerosas afecciones que incluyen, pero sin limitación, inflamación, dolor postoperatorio, dolor del miembro fantasma, dolor por quemadura, gota, neuralgia del trigémino, dolor herpético y postherpético agudo, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección vírica, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión de tejido, amputación de miembro, dolor artrítico y lesión nerviosa entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

**[0128]** Los presentes compuestos (tales como uno cualquiera de los compuestos del título de los EJEMPLOS 5-10) y composiciones son también útiles para tratar pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

**[0129]** Los presentes compuestos (tales como uno o cualquiera de los compuestos de los EJEMPLOS 5-10) y composiciones son también útiles para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

**[0130]** La presente invención incluye los compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de inhibición del crecimiento celular anormal o de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición del mismo. Se incluyen también en la presente invención los compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición del mismo.

**[0131]** La presente invención incluye los compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de inhibición del crecimiento celular anormal o de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico tal como los descritos en la presente memoria. La presente invención incluye también los compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición del mismo, en combinación con un segundo agente antiinflamatorio tal como los descritos en la presente memoria.

**[0132]** La presente invención incluye los compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, trastorno óseo destructivo, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad vírica, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y opcionalmente comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. Los ejemplos de dichas enfermedades/trastornos incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de prematuros, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad poliquística renal, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo de trasplante de órgano, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático e infecciones víricas tales como por VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), papilomavirus humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (EBV).

**[0133]** La presente invención incluye los compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y opcionalmente comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.

**[0134]** La presente invención incluye los compuestos de la presente invención para uso en un procedimiento de prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que comprende

administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, y opcionalmente comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.

**[0135]** Se cree también que los compuestos de la presente invención pueden volver las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación con fines de destruir y/o inhibir el crecimiento de dichas células. En consecuencia, esta invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para sensibilizar a células anormales en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) ante el tratamiento con radiación, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I-a (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, siendo eficaz dicha cantidad para sensibilizar a células anormales ante el tratamiento con radiación.

**[0136]** La administración de los compuestos de la presente invención (de aquí en adelante en la presente memoria "el compuesto o compuestos activos") puede efectuarse mediante cualquier procedimiento que posibilite el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica, por inhalación y rectal.

**[0137]** La cantidad de compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se esté tratando, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y de la discreción del facultativo que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis única o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto ascendería a aproximadamente 0,05 a 7 g/día, preferiblemente a aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación menores del límite inferior del intervalo anteriormente citado, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, a condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día.

**[0138]** El compuesto activo puede aplicarse como terapia única o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o antiinflamatorios, por ejemplo, los descritos en la presente memoria. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes de tratamiento individuales.

**[0139]** La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral en forma de comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación prolongada, disolución, suspensión, para inyección parenteral en forma de disolución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica en forma de pomada o crema o para administración rectal en forma de supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador farmacéutico o excipiente convencional y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes, portadores, coadyuvantes, etc. medicinales o farmacéuticos.

**[0140]** Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen disoluciones o suspensiones de compuestos activos en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo, propilenglicol acuoso o disoluciones de dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

**[0141]** Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas puede contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco son a menudo útiles con fines de formación de comprimidos. Pueden emplearse también composiciones sólidas de tipo similar en cápsulas de gelatina dura y blanda rellenas. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo de la presente memoria puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

**[0142]** Los procedimientos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos por, o resultarán evidentes para, los especialistas en la materia. Para ejemplos, véase "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15ª edición (1975).

## EJEMPLOS

Abreviaturas**[0143]**

|    |       |                                              |
|----|-------|----------------------------------------------|
| 5  | DCM   | diclorometano                                |
|    | DIPEA | diisopropiletilamina                         |
|    | DMAP  | 4-dimetilaminopiridina                       |
|    | DMF   | dimetilformamida                             |
| 10 | EDCI  | 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida |
|    | HCl   | ácido clorhídrico                            |
|    | HOBt  | 1-hidroxibenzotriazol                        |
|    | IMS   | alcohol metilado industrial                  |
|    | MeOH  | metanol                                      |
| 15 | NCS   | N-clorosuccinimida                           |
|    | TA    | temperatura ambiente                         |

**[0144]**

Condiciones experimentales generales

20 **[0145]** Se registraron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de 5 mm de resonancia triple. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm respecto al tetrametilsilano. Se han usado las siguientes abreviaturas: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete.

25 **[0146]** Los experimentos de cromatografía líquida a alta presión-espectrometría de masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención (TR) e iones másicos asociados, se efectuaron usando uno de los siguientes procedimientos.

30 **[0147]** Procedimiento A: Experimentos efectuados en un espectrómetro de masas cuádrupolo Waters Micromass ZQ ligado con un sistema de CL Hewlett Packard HP1100 con detector de fila de diodos. Este sistema usa una columna Higgins Clípeus de 5 µm C18 100 x 3,0 mm y un caudal de 1 ml/minuto. El sistema disolvente inicial era 95 % de agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente B) durante el primer minuto, seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. Se mantuvo constante el sistema disolvente final durante 5 minutos adicionales.

40 **[0148]** Procedimiento B: Experimentos efectuados en un espectrómetro de masas cuádrupolo Waters Platform LC ligado con un sistema de CL Hewlett Packard HP1100 LC con detector de fila de diodos y automuestreador de 100 posiciones usando una columna Phenomenex Luna C 18 (2) 30 x 4,6 mm y un caudal de 2 ml/minuto. El disolvente era 95 % de agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente B) durante los primeros 0,5 minutos, seguido de un gradiente de hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. Se mantuvo constante el sistema disolvente final durante 0,50 minutos adicionales.

45 **[0149]** Los experimentos de microondas se llevaron a cabo usando un Personal Chemistry Emrys Initiator™ u Optimizer™, que usa resonador monomodal y tunelización de campo dinámico, dando ambos reproducibilidad y control. Puede alcanzarse una temperatura de 40-250 °C y presiones de hasta 2000 kPa. Algunos de los compuestos de los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de comparación con los compuestos reivindicados.

50 **[0150]** Se usa MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insecto como fuente de actividad enzimática, a una concentración final en el ensayo de cinasa de 15 nM.

55 **[0151]** El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 50 µM usando GST-ERK1 recombinante producida en *E. coli* como sustrato. Se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato usando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado con alofocianina (XL665) y un anticuerpo anti-fosfo(Thr202/Tyr204)ERK conjugado con criptato de europio. Estos se usan a una concentración final de 4 µg/ml y 0,84 µg/ml, respectivamente. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 fosforilada doblemente en Thr202 y Tyr204. Cuando se unen ambos anticuerpos a ERK1 (concretamente, cuando el sustrato se fosforila), aparece transferencia de energía del criptato a la alofocianina después de excitación a 340 nm, dando como resultado una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producida. La fluorescencia se detecta usando un fluorímetro multipocillo.

60 **[0152]** Se diluyen los compuestos en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración de DMSO final en el ensayo es de 1 %.

65

**[0153]** Se define la  $CI_{50}$  como la concentración a la que un compuesto dado alcanza un 50 % de la inhibición del control. Los valores de  $CI_{50}$  se calculan usando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

**[0154]** Los compuestos del título de los ejemplos 5-6 y 8-10 exhibían una  $CI_{50}$  de menos de 0,5  $\mu M$  en el ensayo descrito en el ejemplo 1.

**[0155]** **EJEMPLO 2.** Ensayo de bRaf (ensayo de activación de MEK)

**[0156]** Se usa bRaf mutante activada constitutivamente expresada en células de insecto como fuente de actividad enzimática.

**[0157]** Se lleva a cabo el ensayo durante 30 minutos en presencia de ATP 200  $\mu M$  usando GST-MEK1 recombinante producida en *E. coli* como sustrato. Se detecta y cuantifica la fosforilación del sustrato usando HTRF, y se suministran los reactivos por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado con alofocianina (XL665) y un anticuerpo anti-fosfo(Ser217/Ser221)MEK conjugado con criptato de europio. El anticuerpo anti-fosfo reconoce MEK doblemente fosforilada en Ser217 y Ser221 o individualmente fosforilada en Ser217. Cuando se unen ambos anticuerpos a ERK1 (concretamente, cuando el sustrato se fosforila), aparece transferencia de energía del criptato a la alofocianina después de excitación a 340 nm, dando como resultado una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producida. La fluorescencia se detecta usando un fluorímetro multipocillo.

**[0158]** Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición a tampón de ensayo y la concentración de DMSO final en el ensayo es de 1 %.

**[0159]** Se define la  $CI_{50}$  como la concentración a la que un compuesto dado da un 50 % de la inhibición del control. Los valores de  $CI_{50}$  se calculan usando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

**[0160]** **EJEMPLO 3.** Ensayo de proliferación celular

**[0161]** Se ensayan los compuestos en un ensayo de proliferación celular usando las siguientes líneas celulares:

**[0162]** HCT 116, carcinoma colorrectal humano (ATCC)

**[0163]** A375, melanoma maligno humano (ATCC)

**[0164]** Se mantienen ambas líneas celulares en medios DMEM/F12 (1: 1) (Gibco) suplementados con 10 % de FCS a 37 °C en un incubador humidificado con 5 % de  $CO_2$ .

**[0165]** Se siembran las células en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y, después de 24 horas, se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83 %. Se cultivan las células durante 72 h adicionales, y se añade un volumen igual de reactivo CellTiter-Glo (Promega) a cada pocillo. Esto lisa las células y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP liberada (y por lo tanto proporcional al número de células en el pocillo) que puede detectarse usando un luminómetro multipocillo.

**[0166]** La  $CE_{50}$  se define como la concentración a la que un compuesto dado alcanza un 50 % de la inhibición del control. Se calculan los valores de  $CE_{50}$  usando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

**[0167]** En este ensayo, los compuestos del título de los ejemplos 5-6 y 8-9 exhibían una  $CE_{50}$  de menos de 11,5  $\mu M$  en ambas líneas celulares.

**[0168]** **EJEMPLO 4.** Ensayo basado en células de fosfo-ERK

**[0169]** Se ensayan los compuestos en un ELISA de fosfo-ERK basado en células usando las siguientes líneas celulares:

**[0170]** HCT116, carcinoma colorrectal humano (ATCC)

**[0171]** A375, melanoma maligno humano (ATCC)

**[0172]** Ambas líneas celulares se mantienen en medios DMEM/F12 (1: 1) (Gibco) suplementados con 10 % de FCS a 37 °C en un incubador humidificado con 5 % de  $CO_2$ .

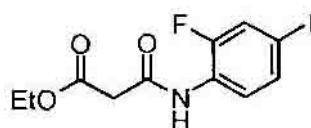
**[0173]** Se siembran las células en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y, después de 24 h, se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83 %. Se cultivan las células durante 2 h o 24 h

adicionales, se fijan con formaldehído (al 2 % final) y se permeabilizan con metanol. Después de bloquear con TBST-3 % de BSA, se incuban las células fijadas con anticuerpo primario (anti-fosfo-ERK de conejo) durante una noche a 4 °C. Se incuban las células con yoduro de propidio (tinte fluorescente de ADN) y se efectúa la detección de p-ERK celular usando un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado con el tinte fluorescente Alexa Fluor 488 (Molecular Probes). Se analiza la fluorescencia usando Acumen Explorer (TTP Labtech), un citómetro de microplacas por barrido láser, y se normaliza la señal de Alexa Fluor 488 a la señal de PI (proporcional al número de células).

**[0174]** Se define la  $CE_{50}$  como la concentración a la que un compuesto dado alcanza una señal a la mitad entre el valor de referencia y la respuesta máxima. Se calculan los valores de  $CE_{50}$  usando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

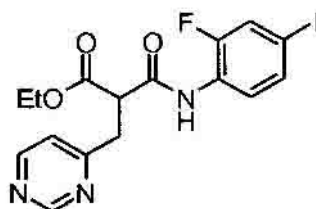
**[0175]** En este ensayo, los compuestos del título de los ejemplos 5 – 6 y 8 – 9 exhibían una  $CE_{50}$  de menos de 1  $\mu$ M en ambas líneas celulares.

**[0176]** Éster etílico del ácido *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)malonámico



**[0177]** Se añadió cloruro de etilmalonilo (9,8 ml, 76,4 mmol) a una disolución de 2-fluoro-4-yodoanilina (15,1 g, 63,7 mmol), trietilamina (8,9 ml, 63,7 mmol) y DMAP (100 mg, 0,8 mmol) en DMF (45 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 horas y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (20 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , gradiente de 20 – 30 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (19,5 g, 87 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,43 min,  $M+H^+$  = 352.

**[0178]** Éster etílico del ácido *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-pirimidin-4-ilmetilmalonámico



**[0179]** Se disolvieron éster etílico del ácido *N*-(2-fluoro-4-yodofenil)malonámico (20,5 g, 58,4 mmol), 4-clorometilpirimidina (5,0 g, 38,9 mmol) e hidróxido de potasio (3,28 g, 58,4 mmol) en IMS (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (20 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ , gradiente de 10 – 40 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (6,9 g, 39 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,29 min,  $M+H^+$  = 444.

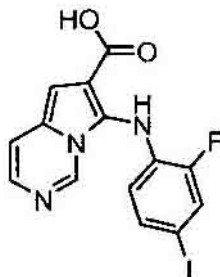
**[0180]** Éster etílico del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico



**[0181]** Se añadió oxiclорuro de fósforo (V) (4,2 ml, 45,1 mmol) a una disolución de éster etílico del ácido *N*-(2-

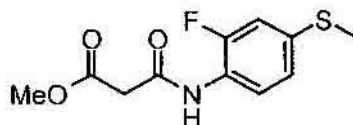
fluoro-4-yodofenil)-2-pirimidin-4-ilmetilmalonámico (4 g, 9,02 mmol) en tolueno (120 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 16 horas y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (30 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 0-40 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando un sólido marrón oscuro. Se trituró el sólido con éter (10 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (0,63 g, 16 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,95 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 426.

10 **[0182]** Ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico



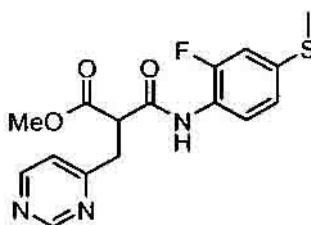
15 **[0183]** Se añadió hidróxido de litio monohidratado (45 mg, 1,08 mmol) a una disolución de éster etílico del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico (230 mg, 0,54 mmol) en una mezcla de dioxano (2 ml) y agua (1 ml). Se calentó la reacción a 60 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso (1 M) hasta pH ~ 5, causando la formación de un precipitado. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo sólido con acetato de etilo (5 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (67 mg, 31 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,22 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 398.

20 **[0184]** Éster metílico del ácido N-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenil)malonámico



25 **[0185]** Se añadió cloruro de metilmalonilo (11,5 ml, 82,7 mmol) a una disolución de 2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamina (13 g, 82,7 mmol), trietilamina (9,3 ml, 86,8 mmol) y DMAP (100 mg, 0,8 mmol) en DMF (50 ml). Se calentó la reacción a 60 °C durante 2 horas y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (20 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 10-30 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15,4 g, 72 %). CLEM (procedimiento B): TR = 2,94 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 258.

30 **[0186]** Éster metílico del ácido N-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-2-pirimidin-4-ilmetilmalonámico



35 **[0187]** Se disolvieron éster metílico del ácido N-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenil)malonámico (15,4 g, 59,9 mmol), 4-clorometilpirimidina (5,13 g, 39,9 mmol) e hidróxido de potasio (3,36 g, 59,9 mmol) en IMS (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (20 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 0 – 100 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (4,9 g, 23 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,02 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 350.

40

**[0188]** Éster metílico del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

**[0189]** Se añadió oxiclورو de fósforo (V) (2,7 ml, 28,6 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido *N*-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenil)-2-pirimidin-4-ilmetilmalonámico (2 g, 5,72 mmol) y diisopropiletilamina (2,9 ml, 17,2 mmol) en dioxano (30 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se inactivó con agua (10 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 10 – 20 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (0,80 g, 42 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,70 min, M+H<sup>+</sup> = 332.

**[0190]** Ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

**[0191]** Se añadió hidróxido de litio monohidratado (161 mg, 3,8 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico (635 mg, 1,9 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2,5 ml). Se agitó la reacción a 55 °C durante 2 horas y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso (1 M) hasta pH ~ 3. Se extrajo la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón oscuro (600 mg, 99 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,20 min, M+H<sup>+</sup> = 318.

**[0192]** Éster metílico del ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

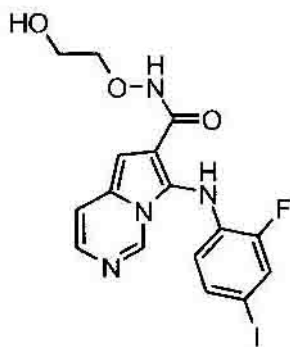
**[0193]** Se añadió NCS (206 mg, 1,54 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico (576 mg, 1,40 mmol) en DCM (10 mL) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 horas. Se añadió más NCS (37 mg, 0,28 mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo el producto con DCM (3 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 0 – 40 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (300 mg, 48 %). CLEM (procedimiento B): TR = 4,11 min, M+H<sup>+</sup> = 446.

[0194] Ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

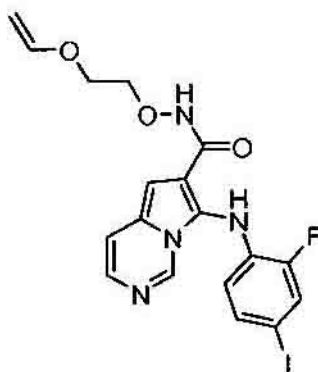


[0195] Se añadió tribromuro de boro (0,65 ml, 6,7 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico (300 mg, 0,67 mmol) en DCM (6 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua (5 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso (2 ml, 1 M) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío, dando el producto en forma de un sólido marrón oscuro (335 mg, 115 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,58 min, M+H<sup>+</sup> = 432.

[0196] **EJEMPLO 5:** (2-Hidroxi-etoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico



[0197] Etapla 1: (2-Viniletoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

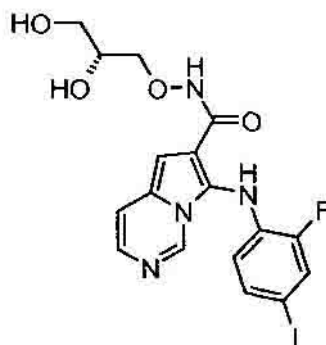


[0198] Se suspendieron ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico (67 mg, 0,18 mmol), O-(2-viniloxietil)hidroxilamina (18 mg, 0,18 mmol), HOBt (26 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de EDCI (37 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (31 µl, 0,18 mmol) en DMF (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, y durante dicho tiempo se disolvieron los reactivos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 0 – 100 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (54 mg, 65 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,38 min, M+H<sup>+</sup> = 483.

**[0199]** Etapa 2: (2-Hidroxietoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

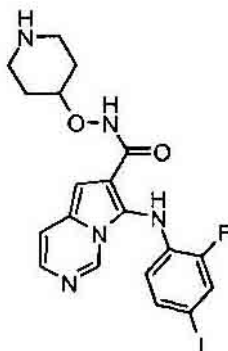
**[0200]** Se añadió ácido clorhídrico acuoso (0,5 ml, 1 M, 0,5 mmol) a una disolución de (2-viniloxietoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico (54 mg, 0,11 mmol) en IMS (3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se trituró el producto con MeOH/dietiléter, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (20 mg, 39 %). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) 11,32 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,49 (1H, dd,  $J = 11,0, 2,0$  Hz), 7,40 (2H, s), 7,18-7,14 (1H, m), 6,74 (1H, s), 5,92 (1H, t,  $J = 8,8$  Hz), 4,65 (1H, t,  $J = 5,6$  Hz), 3,75 (2H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,46 (2H, c,  $J = 5,0$  Hz). CLEM (procedimiento A): TR = 8,14 min,  $\text{M}+\text{H}^+ = 457$ .

**[0201]** EJEMPLO 6: ((R)-2,3-Dihidroxiopropoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

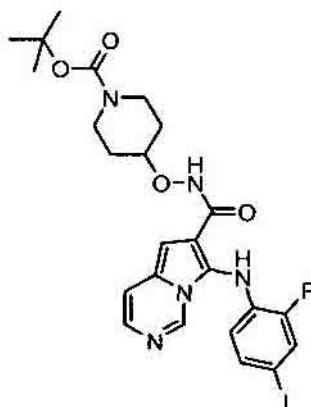


**[0202]** Se disolvieron ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico (90 mg, 0,23 mmol), O-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (35 mg, 0,23 mmol), HOBt (35 mg, 0,26 mmol), clorhidrato de EDCI (50 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (40  $\mu\text{l}$ , 0,23 mmol) en DMF (3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo resultante en ácido clorhídrico en dioxano (2 ml, 4 M) y se agitó a TA durante 10 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se sometió el residuo resultante a HPLC en fase inversa (gradiente de 20 – 80 % de acetonitrilo/agua, 0,1 % de ácido fórmico, Phenomenex Gemini PhC6, 5  $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm). Se disolvió el producto en acetato de etilo (5 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (22 mg, 20 %). RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) 11,39 (1H, s), 8,68 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,49 (1H, dd,  $J = 10,9, 1,8$  Hz), 7,41 (2H, s), 7,14-7,17 (1H, m), 6,74 (1H, s), 5,92 (1H, t,  $J = 8,9$  Hz), 4,80-4,81 (1H, m), 4,53 (1H, s), 3,80 (1H, dd,  $J = 9,6, 3,6$  Hz), 3,56-3,66 (2H, m). CLEM (procedimiento A): TR = 7,57 min,  $\text{M}+\text{H}^+ = 487$ .

**[0203]** EJEMPLO 7: (Piperidin-4-iloxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico



**[0204]** Etapa 1: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[[7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carbonil]aminooxi]piperidin-1-carboxílico

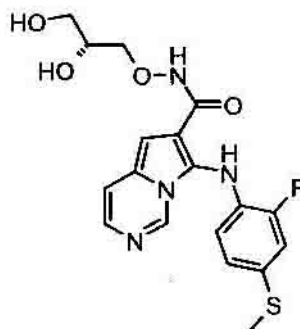


**[0205]** Se suspendieron ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico (190 mg, 0,48 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 4-aminooxipiperidin-1-carboxílico (154 mg, 0,72 mmol), HOBt (106 mg, 0,79 mmol), clorhidrato de EDCI (150 mg, 0,79 mmol) y DIPEA (120  $\mu$ l, 0,72 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la reacción a TA durante 1 hora, y durante dicho tiempo se disolvieron los reactivos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 0 – 100 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (180 mg, 65 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,69 min,  $\text{M}+\text{H}^+-\text{tBu}$  = 540 (100 %),  $\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}$  = 496 (95 %).

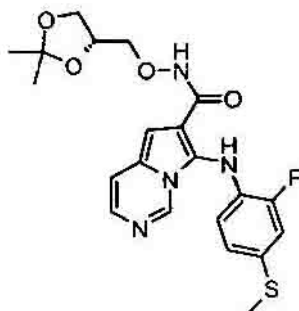
**[0206]** Etapa 2: (Piperidin-4-iloxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico

**[0207]** Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-[[7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carbonil]aminooxi]piperidin-1-carboxílico (180 mg, 0,30 mmol) en ácido clorhídrico en dioxano (1 ml, 4 M). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró entonces a vacío. Se sometió el residuo resultante a HPLC en fase inversa (gradiente de 10 – 60 % de acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico; Phenomenex Gemini PhC6, 5  $\mu$ m, 250 x 20 mm). Se disolvió el producto en acetato de etilo (5 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (37 mg, 25 %). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 8,73 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,49 (1H, dd,  $J$  = 10,98, 1,92 Hz), 7,41-7,38 (2H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 6,72 (1H, d,  $J$  = 0,92 Hz), 5,93 (1H, t,  $J$  = 8,84 Hz), 3,72-3,62 (1H, m), 2,87 (2H, dt,  $J$  = 12,72, 4,49 Hz), 2,41-2,31 (2H, m), 1,67 (2H, dt,  $J$  = 12,84, 4,01 Hz), 1,32-1,21 (2H, m). CLEM (procedimiento A): TR = 6,17 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 496.

**[0208]** **EJEMPLO 8:** ((*R*)-2,3-Dihidroxipropoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico



**[0209]** Etapa 1: ((*R*)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico

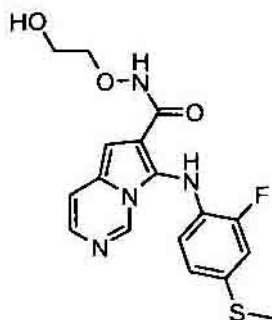


**[0210]** Se disolvieron ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico (287 mg, 0,90 mmol), O-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (133 mg, 0,90 mmol), HOBt (135 mg, 0,99 mmol), clorhidrato de EDCI (191 mg, 0,99 mmol) y DIPEA (169  $\mu$ l, 0,99 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 30 – 100 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (246 mg, 61 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,28 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 447.

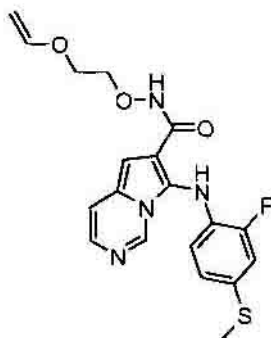
**[0211]** Etapa 2: ((*R*)-2,3-Dihidroxiipropoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico

**[0212]** Se añadió una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (1 ml, 4 M, 4 mmol) a una disolución de ((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico (246 mg, 0,56 mmol) en metanol (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó entonces con acetato de etilo (5 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 0-10 % de DCM en metanol), proporcionando un sólido marrón claro. Se trituró el sólido con acetonitrilo (3 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido beis (100 mg, 45 %). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 11,38 (1H, s), 8,64 (1H, t, J = 1,05 Hz), 7,86 (1H, s), 7,41-7,39 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 12,09, 2,09 Hz), 6,82-6,79 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,06 (1 H, t, J = 8,82 Hz), 4,82 (1H, s), 4,53 (1H, s), 3,80 (1H, dd, J = 9,68, 3,51 Hz), 3,67-3,57 (2H, m), 3,31-3,24 (2H, m). (SMe coincidente con el disolvente). CLEM (procedimiento A): TR = 7,14 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 407.

**[0213]** **EJEMPLO 9:** (2-Hidroxietoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico



**[0214]** Etapa 1: (2-Viniloxietoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

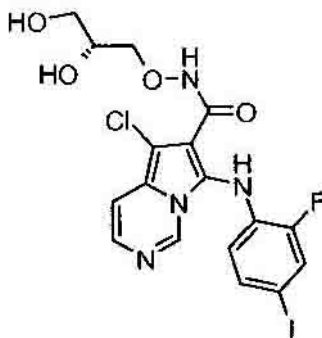


**[0215]** Se disolvieron ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico (200 mg, 0,63 mmol), O-(2-viniloxietil)hidroxilamina (106 mg, 0,69 mmol), HOBt (94 mg, 0,69 mmol), clorhidrato de EDCI (132 mg, 0,69 mmol) y DIPEA (118 µl, 0,69 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (139 mg, 55 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,35 min, M+H<sup>+</sup> = 403.

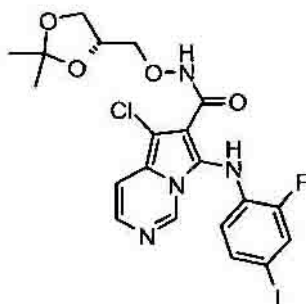
**[0216]** Etapa 2: (2-Hidroxietoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico

**[0217]** Se añadió ácido clorhídrico acuoso (4 N, 0,5 ml) a una disolución de (2-viniloxietoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico en IMS. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (5 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, gradiente de 0 – 10 % de DCM en metanol), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (73 mg, 56 %). RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,31 (1H, s), 8,65 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,42-7,37 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 12,10, 2,09 Hz), 6,82-6,79 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,06 (1H, t, J = 8,82 Hz), 4,66 (1H, s), 3,75 (2H, dd, J = 5,34, 4,47 Hz), 3,46 (2H, t, J = 4,82 Hz), 2,36 (3H, s). CLEM (procedimiento A): TR = 7,35 min, M+H<sup>+</sup> = 377.

**[0218]** **EJEMPLO 10:** ((R)-2,3-Dihidroxiopropoxi)amida del ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico



**[0219]** Etapa 1: ((*R*)-2,2-Dimetil[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)amida del ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico



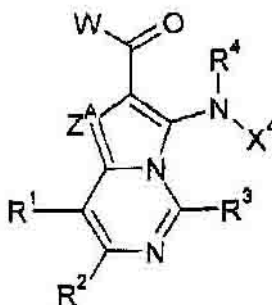
5 **[0220]** Se disolvieron ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico (145 mg, 0,34 mmol), O-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)hidroxilamina (50 mg, 0,34 mmol), HOBt (50 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de EDCI (71 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (63  $\mu$ l, 0,37 mmol) en DMF (3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró entonces a vacío. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 25 – 100 % de acetato de etilo en ciclohexano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (57 mg, 25 %). CLEM (procedimiento B): TR = 3,63 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 561.

15 **[0221]** Etapa 2: ((*R*)-2,3-Dihidroxipropoxi)amida del ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico

**[0222]** Se añadió una disolución de ácido clorhídrico en dioxano (1 ml, 4 M, 4 mmol) a una disolución de ((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)amida del ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-*c*]pirimidin-6-carboxílico (57 mg, 0,1 mmol) en metanol (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó entonces con acetato de etilo (5 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fracción acuosa dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a vacío. Se sometió el residuo resultante a cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , gradiente de 0 – 10 % de metanol en DCM), proporcionando un sólido marrón claro. Se trituró el sólido con acetonitrilo (3 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (13 mg, 45 %). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ ): 8,74 (1H, d,  $J$  = 1,57 Hz), 7,49 (1H, d,  $J$  = 6,61 Hz), 7,42 (1H, dd,  $J$  = 10,78, 1,91 Hz), 7,38 (1H, dd,  $J$  = 6,61, 1,58 Hz), 7,21 (1H, ddd,  $J$  = 8,48, 1,90, 1,11 Hz), 6,14 (1H, t,  $J$  = 8,76 Hz), 3,89-3,80 (1H, m), 3,79-3,71 (2H, m), 3,56-3,42 (2H, m). CLEM (procedimiento A): TR = 7,70 min,  $\text{M}+\text{H}^+$  = 521.

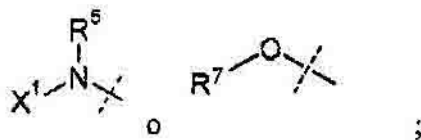
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula I-a:

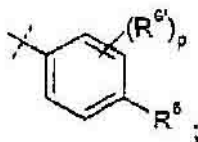


I-a

- 5 y sales del mismo, en la que:  
 $Z^A$  es  $CR^A$ ;  
 $R^A$  es H,  $CF_3$ , halógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o CN;  
 cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-SR^{16}$  o  $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ ;  
 10 W es



- 15  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_{12}$ ;  
 $X^1$  se selecciona de  $R^7$  y  $-OR^7$ ; cuando  $X^1$  es  $R^7$ ,  $X^1$  (concretamente  $R^7$ ) se toma opcionalmente junto con  $R^5$  y el átomo de nitrógeno al que están unidos formando un anillo saturado o insaturado de 4 – 7 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}SO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y)(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)NR^{16}R^{17}$  y  $R^{16}$ ;  
 20 cada  $R^7$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_7-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;  
 $X^4$  es

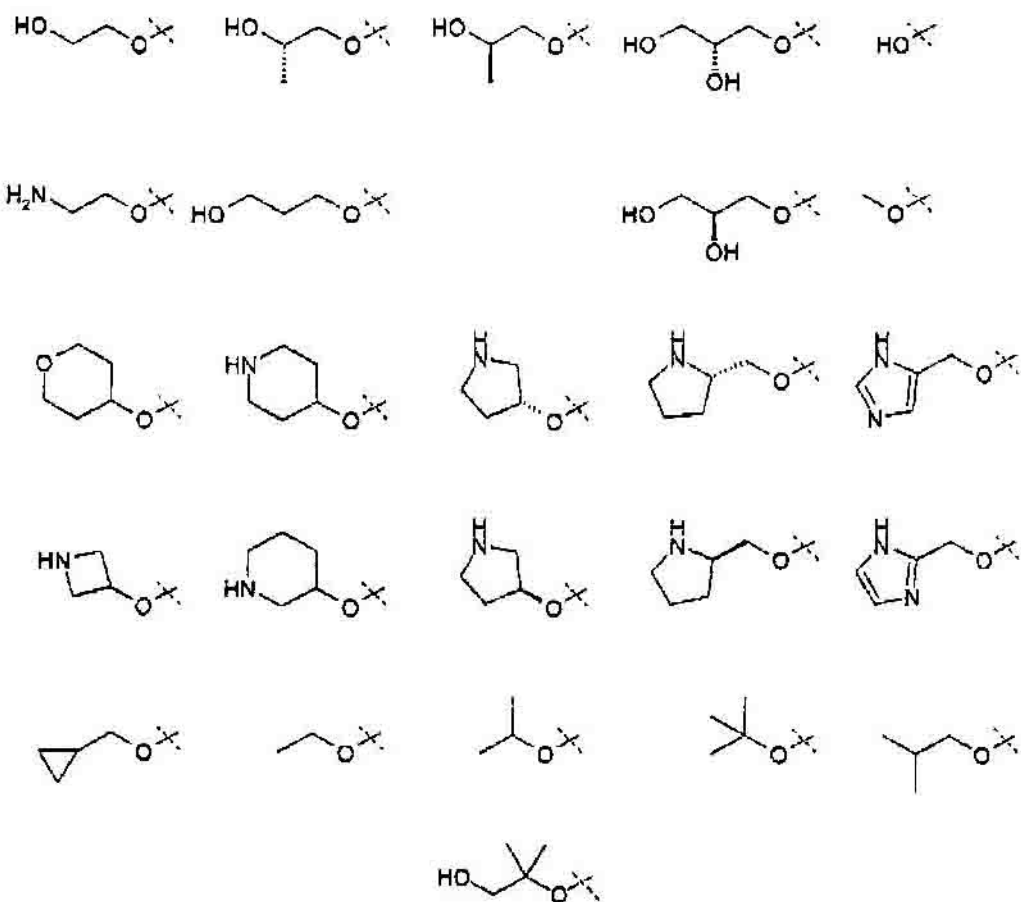


- 30  $R^6$  es H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alqueno  $C_7-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-Si$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$  o  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ;  
 $R^6$  es H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , carbociclilo,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-Si$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ , alqueno  $C_7-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , heterociclilo, arilo o heteroarilo;  
 p es 0, 1, 2 o 3;  
 35 cada n es independientemente 0, 1, 2 o 3;  
 en los que cada uno de dichos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^A$  está independientemente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NO_2$ , oxo,  $-Si$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>3</sub>,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)OR^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}SO_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y)(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y)NR^{16}R^{17}$  y  $R^{16}$ ;

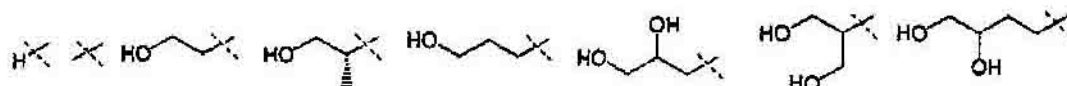
$Y')R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ ,  $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$  y  $R^{16}$ ;

- 5 cada  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenilo  $C_2-C_8$ , alquinilo  $C_2-C_8$ , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN,  $-OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $-NO_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-S$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHSO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-OC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-OC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-OC(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $NHC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-NHC(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ) y  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ );
- 10 o  $R^{16}$  y  $R^{17}$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, CN,  $-OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $-NO_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-S$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHSO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $SO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-SO_2N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-OC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-OC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-OC(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-NHC(O)NH$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-NHC(O)N$ (alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>,  $-NHC(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ ) y  $-N$ (alquil  $C_1-C_6$ ) $C(O)O$ (alquilo  $C_1-C_6$ );
- 15  $R^{19}$  y  $R^{20}$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1-C_{12}$ ,  $-(CH_2)_n$ -arilo;  $-(CH_2)_n$ -carbociclilo,  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, y  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo;
- 20 cada  $Y'$  es independientemente O,  $NR^{21}$  o S; y  $R^{21}$  es H o alquilo  $C_1-C_{12}$ .

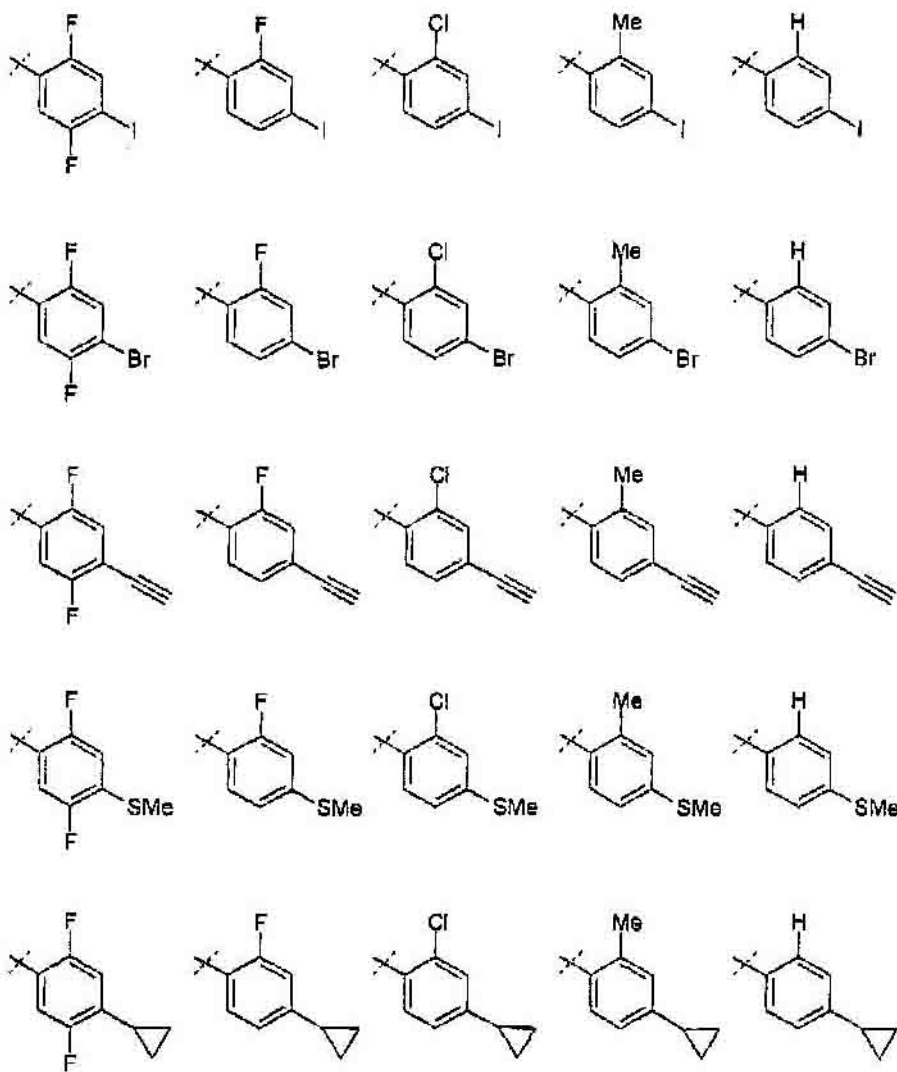
- 30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^A$  es H, F o Cl.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es H, Cl, Br, F, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , metilo, etilo,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$  u  $-OCH_3$ .
- 35 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $R^2$  es H, Cl, Br, F, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , metilo, etilo,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$  u  $-OCH_3$ .
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que  $R^3$  es H, Cl, Br, F, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , metilo, etilo,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$  u  $-OCH_3$ .
- 40 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que  $R^4$  es H.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que  $R^5$  es H o metilo.
- 45 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que  $X^1$  se selecciona de:



9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que  $R^5$  es H,  $R^A$  es H y  $X^1$  se selecciona de:



10. El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que  $X^4$  se selecciona de:



11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:  
(2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico;  
5 ((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico;  
(piperidin-4-iloxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico;  
((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico;  
(2-hidroxietoxi)amida del ácido 7-(2-fluoro-4-metilsulfanilfenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico; y,  
10 ((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)amida del ácido 5-cloro-7-(2-fluoro-4-yodofenilamino)pirrolo[1,2-c]pirimidin-6-carboxílico; o  
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11, y un portador farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente un agente  
15 quimioterapéutico adicional.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente un agente  
20 antiinflamatorio adicional.
15. Una composición farmacéutica de la reivindicación 12 o 13, para uso en la inhibición del crecimiento  
celular anormal o en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
16. Una composición farmacéutica de la reivindicación 12 o 14 para uso en el tratamiento de una  
25 enfermedad inflamatoria en un mamífero.

17. La composición de la reivindicación 12, para uso en combinación con un agente quimioterapéutico adicional en el tratamiento de crecimiento celular anormal o un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, en la que dicho agente quimioterapéutico adicional se administra secuencial o consecutivamente.
- 5 18. La composición de la reivindicación 12, para uso en combinación con un agente antiinflamatorio en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero, en la que dicho agente antiinflamatorio adicional se administra secuencial o consecutivamente.
- 10 19. Uso de una composición de la reivindicación 12 o 13 en la fabricación de un medicamento para la inhibición del crecimiento celular anormal o para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
20. Uso de una composición según la reivindicación 12 o 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero.