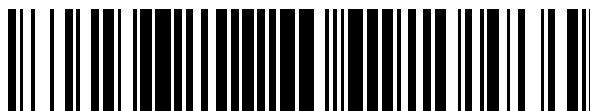


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 628**

51 Int. Cl.:

C07D 209/46	(2006.01)	A61K 31/50	(2006.01)
A01N 43/64	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)
A01N 43/58	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A01N 43/60	(2006.01)	C07D 237/32	(2006.01)
A01N 43/54	(2006.01)	C07D 231/56	(2006.01)
A01N 43/90	(2006.01)		
A01N 43/42	(2006.01)		
A01N 33/02	(2006.01)		
A61K 31/53	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04811728 .7**
96 Fecha de presentación: **18.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1689233**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

54 Título: **Inhibidores bicíclicos de MEK**

30 Prioridad:
19.11.2003 US 523270 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US

72 Inventor/es:
WALLACE, ELI;
YANG, HONG, WOON y
BLAKE, JIM

74 Agente/Representante:
MILTENYI, Peter

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 2 389 628 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores bicíclicos de MEK

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

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

2. Descripción del estado de la técnica

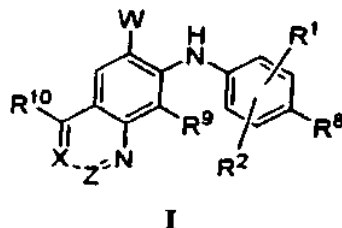
- 10 La señalización celular a través de receptores del factor de crecimiento y proteínas cinasas es un regulador importante del crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. En el crecimiento celular normal, los factores de crecimiento, a través de la activación de receptores (es decir, PDGF o EGF y otros), activan rutas de MAP cinasas. Una de las rutas de MAP cinasas más importantes y mejor comprendidas implicadas en el crecimiento celular normal e incontrolado es la ruta de las Ras/Raf cinasas. La Ras unida a GTP activa da lugar a la activación y fosforilación indirecta de la Raf cinasa. Después, Raf fosforila a MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology*, **2001**, 332, 417-431). La MEK activada fosforila después a sus únicos sustratos conocidos, las MAP cinasas ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK se produce en Y204 y T202 para ERK1 y en Y185 y T183 para ERK2 (Ahn *et al.*, *Methods in Enzymology*, **2001**, 332, 417-431). La ERK fosforilada dimeriza y después se trasloca al núcleo, donde se acumula (Khokhlatchev *et al.*, *Cell*, **1998**, 93, 605-615). En el núcleo, ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluidas pero no limitadas al transporte nuclear, la transducción de señales, la reparación del ADN, el ensamblaje y la traslocación del nucleosoma y el procesamiento y la traducción del ARNm (Ahn *et al.*, *Molecular Cell*, **2000**, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK 1 y 2, que da lugar a la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis *et al.*, *Adv. Cancer Res.*, **1998**, 74, 49-139).
- 25 En enfermedades proliferativas, las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de los receptores del factor de crecimiento, proteínas de señalización corriente abajo o proteínas cinasas implicadas en la ruta de la ERK cinasa conducen a la proliferación celular incontrolada y, en último término, a la formación de tumores. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan lugar a la activación continua de esta ruta debida a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden dar lugar a defectos en la desactivación del complejo activado de Ras unida a GTP, dando lugar de nuevo a la activación de ruta de la MAP cinasa. La formas mutadas oncogénicas de Ras se encuentran en el 50 % de los cánceres pancreáticos y en >90 % de los pancreáticos, así como en muchos otros tipos de cáncer (Kohl *et al.*, *Science*, **1993**, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones de bRaf en más del 60 % de los melanomas malignos (Davies, H. *et al.*, *Nature*, **2002**, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan lugar a una cascada de la MAP cinasa constitutivamente activa. Estudios de muestras de tumores primarios y líneas celulares también han mostrado activación constitutiva o sobreactivación de la ruta de la MAP cinasa en cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario y riñón (Hoshino, R. *et al.*, *Oncogene*, **1999**, 18, 813-822). Por lo tanto, existe una fuerte correlación entre los cánceres y una ruta de la MAP cinasa sobreactivada como consecuencia de mutaciones genéticas.
- 40 Dado que la activación constitutiva o la sobreactivación de la cascada de la MAP cinasa desempeña un papel clave en la proliferación y diferenciación celular, se cree que la inhibición de esta ruta es beneficiosa en enfermedades hiperproliferativas. MEK es un actor clave en esta ruta, ya que se encuentra corriente abajo de Ras y Raf. Adicionalmente, es un objetivo terapéutico atractivo porque los únicos sustratos de fosforilación conocidos para MEK son las MAP cinasas ERK1 y 2. Se ha demostrado en varios estudios que la inhibición de MEK tiene un beneficio terapéutico potencial. Por ejemplo, se ha demostrado que inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos en ratones atímicos, (Sebolt-Leopold *et al.*, *Nature-Medicine*, **1999**, 5 (7) 810-816; Trachet *et al.*, AACR 6-10 de abril de 2002, póster n.º 5426; Tecle, H., IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, 9-10 de septiembre de 2002), bloquean la alodinia estática en animales (documento WO 01/05390 publicado el 25 de enero de 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mielógena aguda (Milella *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **2001**, 108(6), 851-859).
- 50 Se han divulgado inhibidores de MEK de molécula pequeña, entre otras, en las publicaciones de patente de EE. UU. N.º 2003/0232869, 2004/0116710 y 2003/0216460 y en las solicitudes de patente de EE. UU. con N.º de serie 10/654.580 y 10/929.295. En los últimos años han aparecido al menos quince solicitudes de patente adicionales. Véanse, por ejemplo, la patente de EE. UU. N.º 5.525.625; los documentos WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 03/077914; WO 03/077855; y el documento US 6.469.004 B1.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona compuestos heterocíclicos novedosos y sus sales y profármacos farmacéuticamente

aceptables que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Específicamente, una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmulas I-II que actúan como inhibidores de MEK.

Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I



5 donde

X y Z son independientemente CR³ o N;

R¹, R², R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)(alquilo C₁-C₆), -S(O)(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterocicilo o -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterocicilo, en los que cualquiera de dichas porciones de alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³,

o R¹⁰ es -NR⁷R¹⁵;

R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, F, Br, Cl, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)(alquilo C₁-C₆), -S(O)(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterocicilo o -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterocicilo, en el que cualquiera de dichas porciones de alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en el que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³,

R⁷ y R¹⁵ son independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, OR³, NR³R⁴, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas porciones de alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro,

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

o R⁷ y R¹⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos de heteroarilo o heterocíclicos está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

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

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

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

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

- 30 R⁸ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que cualquiera de dichas porciones de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

- 35 R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo inferior (C₂-C₁₀), arilo o arilalquilo, y R¹⁴ es alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₁₀), arilo o arilalquilo;

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

- 45 W es heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -C(O)NR⁴OR³, -C(O)NR⁴SO₂R³, -C(O)(cicloalquilo C₃-C₁₀), -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo) o CR³OR³, en el que cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -C(O)NR⁴OR³, -C(O)NR⁴SO₂R³, -C(O)(cicloalquilo C₃-C₁₀), -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo) y CR³OR³ están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, azido, -NR³R⁴, -OR³, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en los que cualquiera de dichos alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con
- 55 1 o más grupos seleccionados independientemente de entre -NR³R⁴ y -OR³;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

j es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones que inhiben MEK que comprenden compuestos de fórmula I.

También se describen procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I.

- 5 En otra realización más, la presente invención divulga un procedimiento de uso de los compuestos de esta invención para tratar enfermedades o afecciones médicas mediadas por MEK, tales como el cáncer. Por ejemplo, esta invención divulga un procedimiento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo o una afección inflamatoria en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno hiperproliferativo.
- 10 En un aspecto adicional de la presente invención se divulga el tratamiento o la prevención de una afección mediada por MEK, que comprende administrar a un ser humano o un animal que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales o profármacos escindibles in vivo farmacéuticamente aceptables en una cantidad eficaz para tratar o evitar dicha afección mediada por MEK.
- 15 Los compuestos de la invención pueden usarse adicionalmente de forma ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.
- La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un agente seleccionado de entre compuestos de fórmula I.

Breve descripción de las figuras

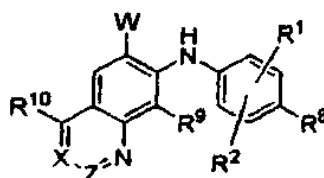
- 20 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la presente invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

En las figuras:

- La figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 4-6.
- La figura 2 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 8-10.
- La figura 3 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 11-17.
- 25 La figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 19-21.
- La figura 5 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 23-25.
- La figura 6 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 26-32.
- La figura 7 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 35-37.
- La figura 8 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 39-41.
- 30 La figura 9 muestra un esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 42-48.

Descripción detallada de la invención

- 35 Los compuestos de la invención de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Específicamente, una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que actúan como inhibidores de MEK. En general, la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general I:



I

y sales farmacéuticamente aceptadas

donde

X y Z son independientemente CR³ o N;

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

o R^{10} es $-NR^7R^{15}$,

R^8 es hidrógeno, hidroxilo, F, Br, Cl, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-SR^{11}$, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , $-S(O)_i$ (alquilo C_1-C_6), $-S(O)_i(CR^4R^5)_m$ -arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -arilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heteroarilo, $-O(CR^4R^5)_m$ -heterocicilo o $-NR^4(CR^4R^5)_m$ -heterocicilo, en el que cualquiera de dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, y heterocicilalquilo, y en el que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar adicionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ,

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

o R^7 y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos de heteroarilo o heterocíclicos está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{11}SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{11}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo;

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

heterociclilalquilo;

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

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

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

R^6 es trifluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, en el que cualquiera de dichas porciones de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

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

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

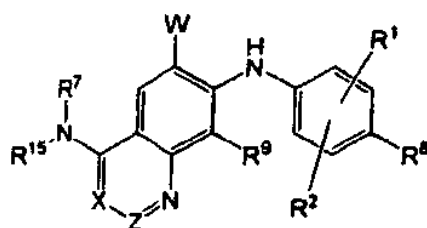
W es heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)NR^4SO_2R^3$, $-C(O)(cicloalquilo C_3-C_{10})$, $-C(O)(alquilo C_1-C_{10})$, $-C(O)(arilo)$, $-C(O)(heteroarilo)$, $-C(O)(heterociclilo)$ o CR^3OR^3 , en el que cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)NR^4SO_2R^3$, $-C(O)(cicloalquilo C_3-C_{10})$, $-C(O)(alquilo C_1-C_{10})$, $-C(O)(arilo)$, $-C(O)(heteroarilo)$, $-C(O)(heterociclilo)$ y CR^3OR^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, azido, $-NR^3R^4$, $-OR^3$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo y heterocicloalquilo, en el que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo y heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con 1 o más grupos seleccionados independientemente de entre $-NR^3R^4$ y $-OR^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

j es 0, 1 ó 2.

Las figuras 1, 3, 4, 6, 7 y 9 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos de esta invención que tienen la fórmula general I.

Además de los compuestos de fórmula general I, esta invención divulga adicionalmente compuestos de fórmula general II:



II

y sus sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptados, donde:

X y Z son independientemente CR^3 o N;

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

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

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

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

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

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

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

R^7 y R^{15} son hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , OR^3 , NR^3R^4 , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición

- de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, heterocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, NR^3R^4 y OR^3 ;
- o R^7 y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de arilo, carbocíclico, de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos de arilo, carbocíclicos, de heteroarilo o heterocíclicos está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

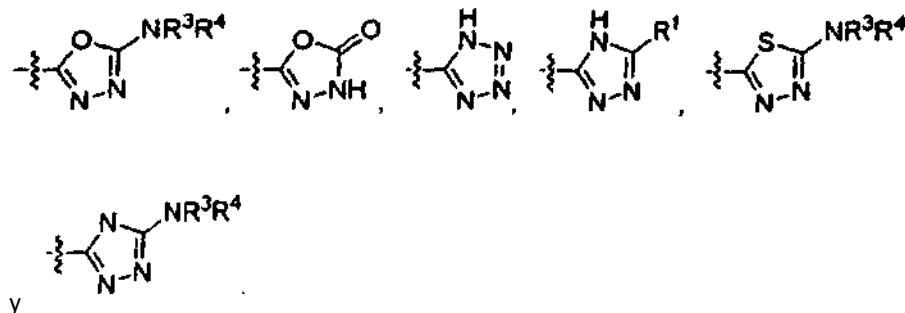
- W es heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroarilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heterociclilo})$ o CR^3OR^3 en el que cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_{10})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heteroarilo})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{heterociclilo})$ y CR^3OR^3 está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, azido, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{OR}^3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en el que cualquiera de dichos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquilo y heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con 1 o más grupos seleccionados independientemente de entre $-\text{NR}^3\text{R}^4$ y $-\text{OR}^3$;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

j es 0, 1 ó 2.

Las figuras 2, 5 y 8 muestran ejemplos de la síntesis de compuestos de esta invención que tienen la fórmula general II.

- En una realización preferida, W se selecciona de entre



Los términos "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ", "alquilo" y "alquilo inferior" como se usan en el presente documento se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez carbonos, en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, heptilo, octilo.

- Los términos "alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ", "alquenilo inferior" y "alquenilo" se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace, e incluyen etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z".

- Los términos alquinilo " $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ", "alquinilo inferior" y "alquinilo" se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo en el que el radical alquinilo puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "alilo" se refiere a un radical que tiene la fórmula $RC=CHCHR$, en el que R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o cualquier sustituyente como se define en el presente documento, en el que el alilo puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

- 5 Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃-C₁₀" se refieren un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (p. ej., bicíclicas y tricíclicas), en el que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado con un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo de heteroarilo o arilo. Los ejemplos de
- 10 grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente, por ejemplo, con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆) o
- 15 dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆).

El término "heteroalquilo" se refiere un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en el que al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo seleccionado de entre N, O o S, y en el que el radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en medio o al final del radical). El radical heteroalquilo puede

20 estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. El término "heteroalquilo" engloba radicales alcoxi y heteroalcoxi.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" o "heterociclilo" se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 átomos de anillo en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C, donde uno o más

25 átomos de anillo pueden estar sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo. El término incluye además sistemas de anillos condensados bicíclicos y tricíclicos que incluyen un heterociclo condensado con un grupo aromático. "Heterocicloalquilo" también incluye radicales donde radicales heterociclo están condensados con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos. Los ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperizinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxacepinilo, diacepinilo, tiacepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3-

30 azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. En el alcance de esta definición también se incluyen restos espiro. Los grupos anteriores, así como los derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos por un C o unidos por un N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o imidazol-3-ilo (unido por C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de anillo de carbono están

40 sustituidos con restos oxo (=O) es el 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo del presente documento están no sustituidos o, según se especifique, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclo pueden estar sustituidos opcionalmente, por ejemplo, con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil-(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆).

45

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un único anillo (p. ej., fenilo), varios anillos (p. ej., bifenilo) o varios anillos condensados en el que al menos uno es aromático, (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que está opcionalmente mono-, di- o trisustituido, p. ej., con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

50 El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 ó 7 miembros que incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contiene al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo,

55 indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fupiridinilo. En el alcance de esta definición también se incluyen restos espiro. Los grupos heteroarilo están opcionalmente mono-, di- o trisustituidos, p. ej., con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

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

El término "arilalquilo" quiere decir un resto alquilo (como se define anteriormente) sustituido con uno o más restos arilo (también como se define anteriormente). Los radicales arilalquilo más preferidos son los arilalquilos C₁₋₃. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo.

- 5 El término "heteroarilalquilo" quiere decir un resto alquilo (como se define anteriormente) sustituido con uno o más restos heteroarilo (también como se define anteriormente). Los radicales heteroarilalquilo más preferidos son los heteroarilalquilos C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen oxazolimetilo, piridiletilo.

El término "heterociclilalquilo" quiere decir un resto alquilo (como se define anteriormente) sustituido con un resto heterociclilo (también definido anteriormente). Los radicales heterociclilalquilo más preferidos son los heterociclilalquilos C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen tetrahidropiranilmetilo.

- 10 El término "cicloalquilalquilo" quiere decir un resto alquilo (como se define anteriormente) sustituido con un resto cicloalquilo (también definido anteriormente). Los radicales heterociclilo más preferidos son los cicloalquilalquilos C₁₋₃ de 5 ó 6 miembros. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilo.

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

- 15 El término "residuo de aminoácido" incluye los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente mediante símbolos de tres letras y también incluye 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

- 20 En general, los diversos restos o grupos funcionales de los compuestos de fórmulas I-II pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para los propósitos de esta invención incluyen (con la condición de que el sustituyente oxo no esté en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se define en el presente documento.

- 25 Debe entenderse que, en casos en los que se usan dos o mas radicales sucesivos para definir un sustituyente unido a una estructura, se considera que el primer radical nombrado está en el extremo y que el último radical nombrado está unido a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

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

- 35 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como sus mezclas. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción o nomenclatura de un compuesto en particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluya ambos enantiómeros individuales y sus mezclas de diastereoisómeros, racémicas o de otro tipo. En consecuencia, esta invención también divulga todos estos isómeros, incluidas las mezclas diastereoméricas y los enantiómeros puros de las fórmulas I-II. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicoquímicas mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej., alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase el análisis en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

- 50 Esta invención también divulga composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I-II y procedimientos para tratar trastornos proliferativos, o crecimiento celular anómalo, mediante la administración de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres pueden convertirse en profármacos farmacéuticamente aceptables.

- Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede convertirse, en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis, en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido están unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre de compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente mediante símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina,

ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Un profármaco preferido divulgado en esta invención es un compuesto de fórmula I-II unido covalentemente a un residuo de valina.

También se divulgan tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivatizarse como amidas o ésteres de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxil libres pueden derivatizarse como profármacos convirtiendo el grupo hidroxil en un éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxycarbonilo, como se explica en *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1996**, 19, 115. También se divulgan profármacos de carbamato de grupos hidroxil y amino como son los profármacos de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de grupos hidroxil. También se describe la derivatización de grupos hidroxil como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, sustituido opcionalmente con grupos que incluyen funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. En *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 10 se describen profármacos de este tipo. Los ejemplos más específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoil(C₁-C₆)oximetilo, 1-(alcanoil(C₁-C₆)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil(C₁-C₆)oxi)etilo, alcoxi(C₁-C₆)carboniloximetilo, N-alcoxi(C₁-C₆)carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoil(C₁-C₆), α-aminoalcanoil(C₁-C₄), arilalco y α-aminoalco o α-aminoalco-α-aminoalco, donde cada grupo α-aminoalco se selecciona independientemente de entre los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(Oalquilo(C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un hidrato de carbono).

Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Por ejemplo, puede formarse un profármaco mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno del grupo amino con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇) o bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoalco natural o un α-aminoalco natural-α-aminoalco natural, -C(OH)C(O)OY en el que Y es H, alquilo(C₁-C₆) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ en el que Y₀ es alquilo(C₁-C₄) e Y₁ es alquilo(C₁-C₆), carboxialquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₆)aminoalquilo, -C(Y₂)Y₃ en el que Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₆)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

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

Además, la invención también divulga solvatos, metabolitos farmacéuticamente activos y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmulas I-II.

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

Un "metabolito farmacéuticamente activo" es un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto o una de sus sales. Pueden identificarse los metabolitos de un compuesto usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando pruebas tales como aquellas descritas en el presente documento.

Pueden identificarse profármacos y metabolitos activos de un compuesto usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica. Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véanse, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, vol. 42, pág. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and application of Prodrugs" por H. Bundgaard, pág. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**: 692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora específicamente en el presente documento por referencia.

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando las vías de reacción y los esquemas de síntesis descritos a continuación, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles o pueden sintetizarse usando procedimientos conocidos en la técnica.

En las figuras 1-9 se muestran ilustraciones de la preparación de compuestos de la presente invención.

La figura 1 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula I de la presente invención. El éster metílico del ácido 5-bromobenzoico **2** se prepara en un procedimiento de tres etapas a partir del bromofluorobenceno **1**. La carboxilación del compuesto **1** se logra en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF o Et₂O usando solución saturada de CO₂ en THF y una base de amida, tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas. La incorporación del resto de anilina apropiado para dar un intermedio de ácido carboxílico puede lograrse por reacción de S_NAr. Esto se realiza en un disolvente orgánico adecuado tal como THF usando una base de amida, tal como LDA, LiHMDS, NaHMDS o KHMDS a temperaturas apropiadas (de -78 °C a temperatura ambiente). La esterificación puede lograrse mediante procedimientos estándar que incluyen la esterificación de Fisher (MeOH, H₂SO₄), reacción con TMSCHN₂ o TMSCl en MeOH. La preparación del intermedio de éster del ácido acetilbenzoico **3** se prepara por acoplamiento mediado por paladio seguido por hidrólisis. El intermedio **3** se prepara mediante acoplamiento de Sonogashira del bromuro **2** usando un acetileno sustituido de forma apropiada, Cul, una base de amida, catalizador de paladio y un disolvente orgánico tal como DME, THF o DMF a temperaturas de entre 25 y 100 °C. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen PdCl₂(dppf), Pd(Ph₃Ph)₄ y Pd₂dba₃/dppf. Las bases de amina adecuadas incluyen Et₃N, base de Hunig y diisopropil amina. El intermedio de acetileno se hidroliza en el derivado de cetona mediante procedimientos estándar incluidos H₂SO₄, TFA, trifluorosulfonamida, FeCl₃ o HgSO₄/H₂SO₄. Para preparar compuestos donde R⁸ es Br o I, puede incorporarse el halógeno deseado usando NBS o NIS en un disolvente orgánico o sistema de disolventes mezclados adecuado tal como DMF, THF-MeOH o AcOH-THF en presencia de un catalizador ácido apropiado. La quinazolina **4** puede prepararse por ciclación de **3** seguida de saponificación bajo condiciones estándar tales como LiOH o NaOH en THF-MeOH. La ciclación puede lograrse calentando el derivado de fluoroacetilbenzoato **3** con acetato de formamida en DMA. Después, se convierte el ácido carboxílico **4** en el análogo de amida **5** o el análogo de hidroxamato **6** mediante procedimientos de acoplamiento estándar que incluyen EDCl, HOBT o PyBOP y la amina o hidroxilamina apropiada en disolventes orgánicos adecuados como DMF, THF o diclorometano. Los grupos protectores, si están presentes, se eliminan después del acoplamiento.

En la figura 2 se muestra la preparación de derivados de 4-aminoquinazolina de la fórmula II. El nitrilo **7** puede prepararse por acoplamiento mediado por paladio del bromuro **2** con cianuro de cinc. La cianación se realiza en un disolvente orgánico adecuado tal como DMA, NMP o DMF a elevadas temperaturas que varían desde 50 hasta 120 °C. Los catalizadores de paladio adecuados que pueden emplearse incluyen Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) o Pd₂dba₃ con ligandos tales como dppe, dppp, dppf o BINAP. Para preparar compuestos donde R⁸ es Br o I, puede incorporarse el halógeno deseado usando NBS o NIS en un disolvente orgánico o sistema de disolventes mezclados adecuado tal como DMF, THF-MeOH o AcOH-THF en presencia de un catalizador ácido apropiado. La 4-aminoquinazolina **8** puede prepararse por ciclación seguida de saponificación bajo condiciones estándar tales como LiOH o NaOH en THF-MeOH. La ciclación puede lograrse calentando el derivado de fluoroacetilbenzoato **7** con acetato de formamida en DMA. Después, se convierte el ácido carboxílico **8** en el análogo de amida **9** o el análogo de hidroxamato **10** mediante procedimientos de acoplamiento estándar que incluyen EDCl, HOBT o PyBOP y la amina o hidroxilamina apropiada en disolventes orgánicos adecuados como DMF, THF o diclorometano. Los grupos protectores, si están presentes, se eliminan después del acoplamiento.

La figura 3 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención donde W es un heterociclilo. El tiazol **12** puede prepararse a partir del ácido carboxílico **4** mediante tratamiento con tiosemicarbazida de acuerdo con procedimientos de acoplamiento estándar (por ejemplo, EDCl, HOBT o PyBOP) y la amina o hidroxilamina apropiada en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF, THF o diclorometano, seguido por ciclación del intermedio **11**.

empleando PPh_3 , TEA y CCl_4 en diclorometano. De forma alternativa, puede convertirse el ácido carboxílico **4** en la hidrazida **13** mediante procedimientos de acoplamiento estándar descritos anteriormente. Los derivados heterocíclicos deseados se preparan después mediante ciclación con un reactivo apropiado. Para preparar el aminooxadiazol **14**, se trata la hidrazida **13** con BrCN y una base tal como NaHCO_3 en un sistema de disolventes bifásico adecuado (p. ej., dioxano y agua) a temperatura ambiente. El triazol **15** puede prepararse mediante reacción de la hidrazida **13** con cianamida o acetimidato de etilo, seguida por ciclación usando PPh_3 , TEA y CCl_4 en diclorometano. Para la preparación del aminooxadiazol sustituido **17** se cicla la hidrazida **13** en la oxadiazolona **16** usando CDI en DMF. Después, se prepara el aminooxadiazol sustituido **17** mediante la adición de una amina apropiada a la oxadiazolona **16** seguida por la reciclación del intermedio obtenido usando PPh_3 , TEA y CCl_4 en diclorometano. Adicionalmente, pueden prepararse los análogos de 4-aminoquinazolina correspondientes donde W es un heterocíclico a partir de ácido carboxílico **8** mediante los procedimientos anteriores.

La figura 4 ilustra otro ejemplo de la síntesis de compuestos de fórmula I de la presente invención. El éster metílico del ácido 5-bromobenzoico **2** se convierte en el éster del ácido vinil benzoico 5-sustituido **18** en un procedimiento de tres etapas. En la primera etapa, se logra la adición de azida usando azida de sodio en un disolvente apropiado tal como DMA o DMF a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta 80°C . El intermedio de azida resultante se reduce en condiciones estándar que incluyen, pero no se limitan a, polvo de Zn/AcOH , Pt/C o PtO_2 en presencia de gas H_2 , Ph_3P o $\text{SnCl}_2/\text{MeOH}$. Preferentemente, la reducción de la azida se logra mediante tratamiento con polvo de Zn en una mezcla de cloruro de metileno y ácido acético. Después, se incorpora el grupo vinilo mediante un procedimiento de acoplamiento de Suzuki modificado (Molander *et al.*, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 107-109) usando isopropeniltrifluoroborato de potasio, catalizador de paladio y base en un disolvente orgánico o sistema de disolventes mezclados adecuado tal como tolueno, DMF, dioxano, THF, MeOH, n-PrOH o THF- H_2O bajo condiciones de reflujo. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ y $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{dppf}$. Las bases de amina adecuadas incluyen Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Et_3N , base de Hunig y diisopropil amina. En una realización, el acoplamiento cruzado mediado por paladio se logra mediante tratamiento del derivado de bromuro obtenido anteriormente con isopropeniltrifluoroborato de potasio en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y $t\text{-BuNH}_2$ en n-PrOH/ H_2O a 70°C . La cinolina **19** puede prepararse mediante ciclación por medio de la diazotización de la anilina **18** seguida de saponificación bajo condiciones estándar tales como LiOH o NaOH en THF-MeOH. Para preparar compuestos donde R^8 es Br o I, puede incorporarse el halógeno deseado antes de la saponificación usando NBS o NIS en un disolvente orgánico o sistema de disolventes mezclados adecuado tal como DMF, THF-MeOH o AcOH-THF en presencia de un catalizador ácido apropiado. Puede convertirse el ácido carboxílico **19** en el análogo de amida **20** o el análogo de hidroxamato **21** mediante procedimientos de acoplamiento estándar explicados en la figura 1.

La figura 5 ilustra la preparación de derivados de 4-aminocinolina de la fórmula II. El éster del ácido 4-amino-6-acetilbenzoico **22** puede prepararse mediante adición de azida seguida de reducción de la misma manera descrita anteriormente en la figura 4. Después, puede prepararse la 4-aminocinolina **23** en una secuencia de reacción de cuatro etapas a partir de **22**. La ciclación a la 4-hidroxicinolina correspondiente se logra mediante diazotización. El resto amino se incorpora por cloración seguida de sustitución del cloruro con NH_4OH o aminas adecuadas para proporcionar intermedios de cinolina 4-amino sustituidos adecuados. La cloración del análogo de 4-hidroxicinolina puede realizarse usando POCl_3 , cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o PCl_5 . La saponificación bajo condiciones estándar tales como LiOH o NaOH en THF-MeOH da la 4-aminocinolina **23**. Puede convertirse el ácido carboxílico **23** en el análogo de amida **24** o el análogo de hidroxamato **25** mediante procedimientos de acoplamiento estándar explicados en la figura 1.

La figura 6 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención donde W es heterocíclico. Pueden prepararse una variedad de heterociclos tales como el tiazol **27**, el aminooxadiazol **29**, el triazol **30** y el aminooxadiazol sustituido **32** a partir de ácido carboxílico **19** mediante los procedimientos descritos en la figura 3.

La figura 7 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula I de la presente invención. El éster metílico del ácido 4-formilaminobenzoico **33** se prepara a partir del éster metílico del ácido 4-aminobenzoico **22**. La formilación de **22** puede realizarse usando ácido fórmico, formiato de etilo o anhídrido fórmico-acético en un disolvente o sistema de disolventes mezclados adecuado tal como THF, éter, tolueno o ácido fórmico- H_2O . La ciclación a la quinolina **34** se logra mediante el procedimiento de Curran *et al.*, (*J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2063-2065) en un procedimiento de dos etapas. Se añade bromuro de metilmagnesio al compuesto **33** para proporcionar el intermedio de alcohol secundario correspondiente que después se cicla a la quinolina **34** con calefacción en presencia de ácido polifosfórico. La saponificación al ácido carboxílico **35** bajo condiciones estándar seguida por un procedimiento de acoplamiento estándar con la amina o la hidroxilamina apropiada usando procedimientos descritos en la figura 1 proporciona el análogo de amida **36** o el análogo de hidroxamato **37**. Los grupos protectores, si están presentes, se eliminan después del acoplamiento.

En la figura 8 se muestra la preparación de derivados de quinolina 4-amino sustituidos de la fórmula II. La ciclación y la cloración del éster metílico del ácido 4-formilaminobenzoico **33** para dar la 4-cloroquinolina **38** pueden realizarse mediante tratamiento con sal de cloroiminio en MeCN mediante el procedimiento conocido de Reid *et al.* (*Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1093-1096). Después de la adición de una amina adecuada, la saponificación mediante procedimientos estándar tales como LiOH o NaOH en THF-MeOH proporciona el ácido carboxílico **39**. Después, el ácido carboxílico **39** puede convertirse al análogo de amida **40** o el análogo de hidroxamato **41** mediante

procedimientos de acoplamiento estándar descritos en la figura 1 con la amina o hidroxilamina apropiada. Los grupos protectores, si están presentes, se eliminan después del acoplamiento.

La figura 9 ilustra la preparación de compuestos de la presente invención donde W es un heterociclilo. Pueden prepararse una variedad de heterociclos tales como el tiazol **43**, el aminooxadiazol **45**, el triazol **46** y el aminooxadiazol sustituido **48** a partir del ácido **35** preparado como se muestra en la figura 9 mediante los procedimientos descritos en la figura 3.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, ovárico, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (p. ej., psoriasis), reestenosis o de próstata (p. ej., hipertrofia prostática benigna (HPB)).

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de pancreatitis o nefropatías (incluidas glomerulonefritis proliferativa y nefropatía inducida por diabetes) o el tratamiento del dolor en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para evitar la implantación de blastocitos en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, dicha composición farmacéutica es para tratar una enfermedad seleccionada de entre el grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica u otra afección inflamatoria tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular senil, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer ovárico, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

La invención también divulga un procedimiento de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En una realización, dicho procedimiento se refiere al tratamiento del cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, ovárico, de próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico o de tiroides. En otra realización, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (p. ej., psoriasis), reestenosis o de próstata (p. ej., hipertrofia prostática benigna (HPB)).

La invención también divulga un procedimiento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables en combinación con un agente antitumoral seleccionado de entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

La invención también divulga un procedimiento de tratamiento de pancreatitis o nefropatías en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

La invención también divulga un procedimiento para evitar la implantación de blastocitos en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

La invención también divulga un procedimiento para tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables. En una realización, dicho procedimiento es para tratar una enfermedad seleccionada de entre el grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel, tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular senil, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de

Kaposi y cáncer ovárico, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

La invención también divulga una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección relacionada con enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades víricas, enfermedades fibróticas o enfermedades neurodegenerativas en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales, profármacos o hidratos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de las enfermedades y/o afecciones anteriores incluyen artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular senil, hemangioma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, respuestas alérgicas, incluidas asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, nefropatías e insuficiencia renal, poliquistosis renal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, osteoartritis, neurofibromatosis, rechazo de trasplante de órganos, caquexia y dolor.

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

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables en combinación con una cantidad de un agente quimioterapéutico, en la que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco y del agente quimioterapéutico juntas son eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo. Actualmente se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos. En una realización, el agente quimioterapéutico se selecciona de entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

Esta invención divulga además un procedimiento para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo, procedimiento que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables en combinación con radioterapia, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato o profármaco en combinación con la radioterapia son eficaces para inhibir el crecimiento celular anómalo o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. En la técnica se conocen técnicas para administrar radioterapia y estas técnicas pueden usarse en el tratamiento combinado descrito en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en este tratamiento combinado puede determinarse como se describe en el presente documento.

Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer a las células anómalas más sensibles al tratamiento con radiación para fines de destrucción y/o inhibición del crecimiento de tales células. En consecuencia, esta invención divulga además un procedimiento para sensibilizar células anómalas de un mamífero frente al tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, cantidad que es eficaz para sensibilizar células anómalas frente al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato de este procedimiento puede determinarse de acuerdo con los medios para averiguar las cantidades eficaces de dichos compuestos descritos en el presente documento.

La invención también divulga un procedimiento y una composición farmacéutica para la inhibición del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, uno de sus profármacos o uno de sus derivados marcados isotópicamente y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de entre agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Pueden usarse agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de la MPM-2 (metaloproteinasa de la matriz 2), inhibidores de la MPM-9 (metaloproteinasa de la matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxygenasa II) conjuntamente con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. En los

documentos WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606.046, EP 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, la patente de EE. UU. N.º 5.863.949, la patentes de EE. UU. N.º 5.861.510 y el documento EP 780.386 se describen ejemplos de inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz útiles. Los inhibidores de la MPM-2 y la MPM-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad de inhibición de la MPM-1. Más preferidos son aquellos que inhiben selectivamente la MPM-2 y/o la MPM-9 con relación a las demás metaloproteinasas de matriz (es decir, MPM-1, MPM-3, MPM-4, MPM-5, MPM-6, MPM-7, MPM-8, MPM-10, MPM-11, MPM-12 y MPM-13).

Los términos "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferativo" se usan indistintamente en esta solicitud.

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

- 15 El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, quiere decir invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o evitar el trastorno o afección al que se aplica dicho término o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar tal como se define "tratar" justo antes.

- 20 La cantidad de un agente dado que corresponderá a una cantidad tal variará dependiendo de factores tales como el compuesto en particular, el estado de enfermedad y su gravedad, la identidad (p. ej., el peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero, no obstante, puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la técnica. Se pretende que "tratar" signifique al menos la mitigación del estado de enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano, que está afectado, al menos en parte, por la actividad de MEK, e incluye evitar que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular cuando resulta que el mamífero tiene predisposición al estado de enfermedad pero aún no se le ha diagnosticado, modular y/o inhibir el estado de enfermedad; y/o aliviar el estado de enfermedad.

- 25 Con el fin de usar un compuesto de la fórmula I-II o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluidos seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I-II o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como se define anteriormente en el presente documento en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 30 Preferentemente, para preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención, se mezclan íntimamente una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula I-V o una de sus sales, solvatos, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables (solo o junto con un agente terapéutico adicional) con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas farmacéuticas de preparación de compuestos convencionales para producir una dosis. Un vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, p. ej., oral o parenteral. Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen todos los disolventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, edulcorantes, estabilizantes (para promover el almacenamiento a largo plazo), emulsionantes, agentes aglutinantes, agentes espesantes, sales, conservantes, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, agentes saborizantes y otros materiales tales como tampones y absorbentes que pueden ser necesarios para preparar una composición terapéutica en particular. El uso de tales medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. También pueden incorporarse ingredientes activos complementarios en las composiciones y preparaciones descritas en el presente documento.

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

- Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimido pueden estar sin recubrir o recubiertas, bien para modificar su disgregación y la subsiguiente absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.
- Las composiciones para uso oral pueden estar también en forma de cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- En general, las suspensiones acuosas contienen el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de etileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitano, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).
- Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener también un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los descritos anteriormente y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen, en general, el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma arábiga o goma tragacanto, fosfatidas naturales tales como soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.
- Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar también en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, que se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.
- Pueden prepararse formulaciones de supositorio mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas habituales pero líquido a temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.
- Las formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, pueden obtenerse, en general, formulando un principio activo con un vehículo o diluyente convencional tópicamente aceptable usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.
- Las composiciones para su administración por insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contenga partículas con un diámetro promedio de, por ejemplo, 30 µm o mucho menos, comprendiendo el polvo en sí el principio activo solo o diluido con uno o más vehículos fisiológicamente aceptables tales como lactosa.

Después, el polvo para insuflación se guarda convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, de 1 a 50 mg de ingrediente activo para su uso con un dispositivo turboinhalador, tal como se usa para la insuflación del agente conocido cromoglicato sódico.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo como un aerosol que contiene sólido finamente dividido o gotitas de líquido. Pueden usarse propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo de aerosol está dispuesto convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio activo.

Para información adicional sobre formulaciones, véase el capítulo 25.2 del volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Presidente de la Junta Editorial), Pergamon Press 1990.

La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente en función del sujeto tratado, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que la 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, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto supondría de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día. Para información adicional sobre vías de administración y regímenes de dosificación, véase el capítulo 25.3 del volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Presidente de la Junta Editorial), Pergamon Press 1990.

Naturalmente, el tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I-II variará en función de la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y sexo del animal o el paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios de medicina bien conocidos.

Los compuestos de esta invención pueden usarse solos en combinación con otros fármacos y tratamientos usados en el tratamiento de estados de enfermedad que se beneficiarían de la inhibición de MEK. Un tratamiento tal puede implicar, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

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

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

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastato e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de la urocinasas);

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

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento del endotelio vascular (por ejemplo, el anticuerpo frente al factor de crecimiento de células endoteliales bevacizumab [Avastin™],

compuestos tales como aquellos divulgados en las publicaciones PCT N.º WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta 3$, inhibidores de MPM, inhibidores de COX-2 y angiostatina);

5 (vi) agentes dañinos vasculares tales como la combretastatina A4 y compuestos divulgados en las publicaciones N.º WO 99/02166, WO 0/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) tratamientos antisentido (por ejemplo, aquellos que dirigidos a los objetivos mencionados anteriormente, tales como ISIS 2503, y antisentido anti-ras);

10 (viii) enfoques de tratamiento génico, incluido, por ejemplo, GVAX™, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (tratamiento de enzima-profármaco dirigido por genes), enfoques tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia tales como tratamiento génico de resistencia a multifármaco.

(ix) interferón; y

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

20 Un tratamiento conjunto de este tipo puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis descrito anteriormente en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis aprobado.

25 De acuerdo con este aspecto de la invención se divulga un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula I-II como se define anteriormente en el presente documento y un agente antitumoral adicional como se define anteriormente en el presente documento para el tratamiento conjunto del cáncer.

Aunque los compuestos de fórmula I-II son valiosos principalmente como agentes terapéuticos para su uso en animales de sangre caliente (incluido el ser humano), también son útiles cuando es necesario inhibir los efectos de MEK. Por tanto, son útiles como estándares farmacéuticos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

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

Los compuestos representativos de la presente invención, que se engloban en la presente invención, incluyen los compuestos de los ejemplos y sus profármacos o sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Se pretende que los ejemplos presentados a continuación ilustren realizaciones particulares de la invención.

Ejemplos

50 Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los ejemplos siguientes.

Sin embargo, debe entenderse que con estos ejemplos sólo se pretende sugerir un procedimiento de puesta en práctica de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una serie de otros inhibidores de MEK de la invención. Por ejemplo, puede realizarse satisfactoriamente la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, p. ej., protegiendo apropiadamente los grupos de

interferencia, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de aquellos descritos y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. De forma alternativa, se reconocerán otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica como aplicables para preparar otros compuestos de la invención.

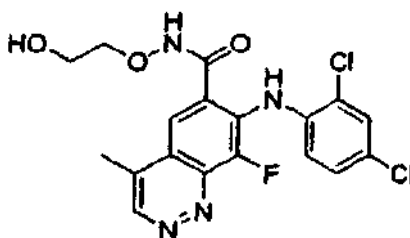
5 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y se usaron sin purificación adicional a menos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

10 Las reacciones descritas a continuación se realizaron, en general, bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros y, normalmente, los matraces de reacción estaban provistos de tapones de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringuilla. Los utensilios de vidrio se secaron en un horno y/o se secaron con calor.

15 La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) con una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters).

Los espectros de RMN de ^1H se registraron en un instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz. Los espectros de RMN de ^1H se obtuvieron como soluciones de CDCl_3 (comunicadas en ppm), usando cloroformo como estándar de referencia (7,25 ppm). Se usaron otros disolventes de RMN se usaron cuando fueron necesarios. Cuando se comunican las multiplicidades de los picos se usan las abreviaturas siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se comunican en hercios (Hz).

Ejemplo 1



(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-cinolín-6-carboxílico

25 Etapa A: Preparación del ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico. Se preparó el ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico a partir de 1-bromo-2,3,4-trifluorobenceno (21,3 g, 99,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento de Barrett *et al.* (documento WO 99/01426) para dar 20,0 g (78 %) del producto deseado.

30 Etapa B: Preparación del ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico. A una solución de $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (25,0 ml, 178 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió $n\text{-BuLi}$ (71,0 ml, 178 mmol, solución 2,5 M en hexanos). Después de agitar durante 15 minutos, esta solución se enfrió hasta -78 °C. Se añadió 2-cloroanilina (12,7 ml, 118 mmol). Después de agitación enérgica durante 10 minutos, se añadió una solución de ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico (14,95 g, 58,63 mmol) en THF (30 ml). Se retiró el baño de hielo seco y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se trató con HCl acuoso al 10 % (120 ml), se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el sólido en bruto que se trituró con CH_2Cl_2 hirviendo (125 ml). Los sólidos amarillos se filtraron y se secaron a vacío para dar el producto deseado (17,4 g, 82 %).

40 Etapa C: Preparación del éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico. A una solución de ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (17,4 g, 48,1 mmol) en THF-MeOH (100 ml-30 ml) se le añadió TMSCHN_2 (31,0 ml, 62,0 mmol, solución 2M en hexanos) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, se desactivó con AcOH y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO_3 saturado (2x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto en bruto (18,0 g, 99 %) que se usó directamente sin purificación adicional.

45 Etapa D: Preparación del éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2,4-diclorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico. Se agitó una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (2,07 g, 5,50 mmol), NCS (789 mg, 5,91 mmol) y una cantidad catalítica de HCl conc. en DMF (41 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc del 3 al 5 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (2,02 g, 89 %).

Etapa E: Preparación del éster metílico del ácido 4-azido-5-bromo-2-(2,4-diclorofenilamino)-3-fluorobenzoico. Se calentó una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2,4-diclorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (2,02 g, 4,91 mmol) y NaN_3 (379 mg, 5,83 mmol) en DMA (40 ml) a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el producto deseado (2,05 g, 96 %) que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa F: Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-5-bromo-2-(2,4-diclorofenilamino)-3-fluorobenzoico. A una mezcla del éster metílico del ácido 4-azido-5-bromo-2-(2,4-diclorofenilamino)-3-fluorobenzoico (2,05 g, 4,72 mmol) en $\text{AcOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (10-30 ml) se le añadió polvo de Zn (1,59 g, 24,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua, NaHCO_3 acuoso saturado (2x), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc del 3 al 5 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,24 g, 64 %).

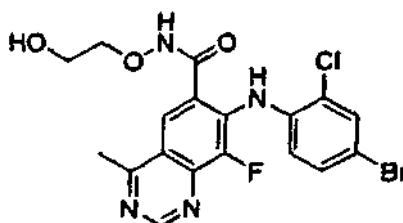
Etapa G: Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-2-(2,4-diclorofenilamino)-3-fluoro-5-isopropenil-benzoico. Se sometió a reflujo durante 16 horas una mezcla del éster metílico del ácido 4-amino-5-bromo-2-(2,4-diclorofenilamino)-3-fluorobenzoico (502 mg, 1,23 mmol), trifluoroborato de isopropenilo de potasio (218 mg, 1,47 mmol, *Org. Lett.* **2002**, 4, 107), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (101 mg, 0,122 mmol) y $t\text{-BuNH}_2$ (0,39 ml, 3,67 mmol) en $i\text{-PrOH-H}_2\text{O}$ (2:1, 12 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 al 20 % en hexanos) para dar el producto deseado (225 mg, 49 %).

Etapa H: Preparación del éster metílico del ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-cinolín-6-carboxílico. A una solución del éster metílico del ácido 4-amino-2-(2,4-diclorofenilamino)-3-fluoro-5-isopropenil-benzoico (89,9 mg, 0,243 mmol) en THF (2 ml) y H_2SO_4 conc. (0,050 ml, 0,94 mmol) se le añadió una solución de NaNO_2 (24,0 mg, 0,348 mmol) en agua (0,5 ml) a 0 °C. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 5 °C durante la adición. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se añadieron 2 ml de agua. Después de agitar en la oscuridad durante 4 días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de CH_2Cl_2 al 100 % a MeOH en CH_2Cl_2 al 1 %) para proporcionar el producto deseado (54 mg, 58 %).

Etapa I: Preparación del ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-cinolín-6-carboxílico. A una solución del éster metílico del ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-cinolín-6-carboxílico (54 mg, 0,14 mmol) en THF-agua (3 ml/1 ml) se le añadió LiOH acuoso 1 N (0,30 ml, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 6-7 con HCl acuoso 1 N, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc-THF. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar 31 mg (60 %) del producto en bruto (31 mg, 60 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa J: Preparación de la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-cinolín-6-carboxílico. Se agitó una mezcla de ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-cinolín-6-carboxílico (31 mg, 0,086 mmol), EDCI (28 mg, 0,14 mmol) y HOBt- H_2O (21 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (18 mg, 0,18 mmol) y TEA (0,030 ml, 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, salmuera, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el material en bruto que se purificó mediante Biotage (MeOH del 1,5 al 3 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 9 mg (39 %) de la (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-cinolín-6-carboxílico. Se agitó una mezcla del éter vinílico (9 mg, 0,020 mmol) y HCl acuoso 1 N (0,040 ml, 0,040 mmol) en EtOH (3 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a de 6 a 7 con NaOH acuoso 2 N. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar la (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 7-(2,4-diclorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-cinolín-6-carboxílico (6 mg, 71 %). EM IQPA (+) m/z 425, 427 (M^+ , patrón de Cl) detectado; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,30 (s 1H), 7,48 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 2



(2-hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico

Etapa A: Preparación del éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-5-trimetilsilaniletinilbenzoico. Se agitó una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (8,02 g, 21,3 mmol, preparado como se describe en el ejemplo 1), TMS-acetileno (3,80 ml, 26,4 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,52 g, 2,12 mmol), Cul (405 mg, 2,12 mmol) e i-Pr₂NH (6,00 ml, 42,6 mmol) en THF (120 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se concentró la fase orgánica para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de hexano al 100 % a EtOAc en hexano del 1 % al 2 %) para proporcionar el producto deseado (7,11 g, 85 %).

Etapa B: Preparación del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico. Se sometió a reflujo una mezcla del éster metílico del ácido 2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluoro-5-trimetilsilaniletinilbenzoico (7,11 g, 18,1 mmol), HgSO₄ (5,43 g, 18,1 mmol) y H₂SO₄ conc. (192 ml, 36,1 mmol) en acetona-agua (150 ml/25 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc-THF y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el material en bruto que se trituró con MeOH para proporcionar el producto deseado (4,46 g, 73 %).

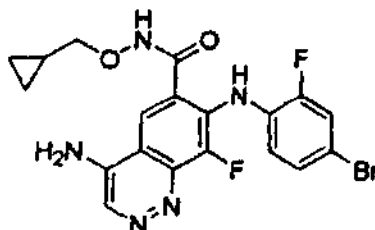
Etapa C: Preparación del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico. Se agitó una mezcla del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (251 mg, 0,739 mmol), NBS (139 mg, 0,781 mmol) y una cantidad catalítica de HBr (48 %) en DMF (3 ml) durante 19 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (269 g, 87 %) que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa D: Preparación del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico. Se calentó una mezcla del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(4-bromo-2-clorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico (288 mg, 0,688 mmol) y acetato de formamidina (77 mg, 0,74 mmol) en DMA (7 ml) durante 4 horas a 95 °C. Se añadieron 10 mg (0,096 mmol) adicionales de acetato de formamidina y se calentó la mezcla de reacción durante otras 4 horas a 95 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (de CH₂Cl₂ al 100 % a MeOH en CH₂Cl₂ al 1 %) para proporcionar el producto deseado (140 mg, 48 %).

Etapa E: Preparación del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico. A una solución de éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico (137 mg, 0,323 mmol) en THF-agua (3 ml/1 ml) se le añadió LiOH acuoso 1 M (0,67 ml, 0,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 6 con HCl acuoso 1 N, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto deseado (96 mg, 73 %).

Etapa F: Preparación de la (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico. A una solución de ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico (47 mg, 0,11 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HOBt (26,0 mg, 0,170 mmol), Et₃N (0,060 ml, 0,044 mmol), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (15 mg, 0,15 mmol) y EDCI (30 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el material en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en CH₂Cl₂ del 1,5 al 2 %) para proporcionar 24 mg (42 %) de (2-vinil-etoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico. A una solución del éter vinílico (24,0 mg, 0,048 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió HCl acuoso 1 N (0,21 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a de 6 a 7 con NaOH acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el material en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (MeOH en CH₂Cl₂ del 5 al 10 al 20 % con Et₃N al 1 %) para proporcionar la (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 7-(4-bromo-2-clorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinazolin-6-carboxílico (5 mg, 22 %). EM IQPA (-) *m/z* 467, 469 (M⁻, patrón de Br, Cl) detectado; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 2,99 (s, 3H).

Ejemplo 3

**Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-cinolín-6-carboxílico**

Etapa A: Preparación del ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 5-bromo-2,3,4-trifluorobenzoico preparado en la etapa A para el ejemplo 1 mediante el procedimiento descrito en la etapa B para el ejemplo 1 usando 4-fluoroanilina en lugar de 4-cloroanilina.

Etapa B: Preparación del éster metílico del ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico mediante el procedimiento descrito en la etapa C para el ejemplo 1.

Etapa C: Preparación del éster metílico del ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-5-trimetilsilaniletinil-benzoico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico de la misma manera descrita anteriormente en la etapa A para el ejemplo 2.

Etapa D: Preparación del éster metílico del ácido 5-acetil-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-5-trimetilsilaniletinil-benzoico mediante el procedimiento descrito en la etapa B para el ejemplo 2.

Etapa E: Preparación del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 5-acetil-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa C para el ejemplo 2.

Etapa F: Preparación del éster metílico del ácido 5-acetil-4-azido-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluorobenzoico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3,4-difluorobenzoico de manera análoga a la descrita en la etapa E para el ejemplo 1.

Etapa G: Preparación del éster metílico del ácido 5-acetil-4-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluorobenzoico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 5-acetil-4-azido-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluorobenzoico con el procedimiento descrito anteriormente en la etapa F para el ejemplo 1.

Etapa H: Preparación del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-hidroxi-cinolín-6-carboxílico: A una solución del éster metílico del ácido 5-acetil-4-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluorobenzoico (1,00 equiv.) en THF y H₂SO₄ conc. (4,00 equiv.) se le añade una solución de NaNO₂ (1,50 equiv.) en agua a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta 60 °C y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío para dar el material en bruto que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado según sea necesario.

Etapa I: Preparación del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-4-cloro-8-fluoro-cinolín-6-carboxílico: Se agita una mezcla del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-hidroxi-cinolín-6-carboxílico (1,00 equiv.) y POCl₃ (exceso) durante 1,5 horas a 80 °C. Después de la evaporación del POCl₃ bajo presión reducida, el material en bruto se vierte en hielo y se neutraliza hasta pH de 7 a 8 con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto en bruto que se purifica mediante tritución o cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado según sea necesario.

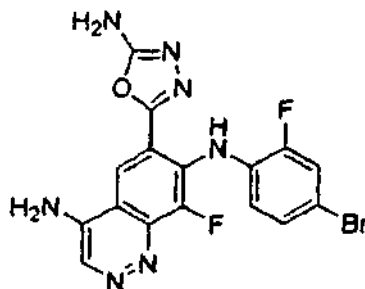
Etapa J: Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-cinolín-6-carboxílico: Se somete a reflujo una solución del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-4-cloro-8-fluoro-cinolín-6-carboxílico (1,00 equiv.) en NH₃ en MeOH saturado durante 16 horas. A medida que progresa la reacción, se añade NH₃ en MeOH saturado adicional si es necesario. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto en bruto que se purifica mediante tritución o cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado según sea necesario.

Etapa K: Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-cinolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-cinolín-6-carboxílico mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa I para el

ejemplo 1.

Etapas L: Preparación de la ciclopropilmetoxi-amida del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluorocinolin-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluorocinolin-6-carboxílico mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa J para el ejemplo 1 usando O-ciclopropilmetil-hidroxilamina en lugar de O-(2-viniloxietil)-hidroxilamina.

Ejemplo 4



6-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-N7-(4-bromo-2-fluorofenil)-8-fluorocinolin-4,7-diamina

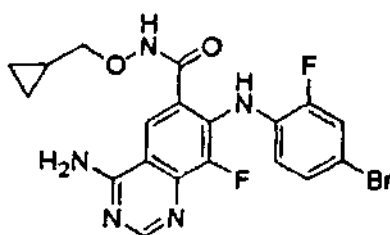
Etapas A: Preparación de la hidrazida del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluorocinolin-6-carboxílico:

- 10 A una solución de ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluorocinolin-6-carboxílico (1,00 equiv.) y HOBT (3,00 equiv.) en DMF se le añade EDCI (3,00 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se añaden hidrazina (3,00 equiv.) y TEA (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y se diluye con EtOAc. La mezcla resultante se lava con NH₄Cl acuoso saturado, salmuera, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el material en bruto
- 15 que se usa directamente sin purificación adicional.

Etapas B: Preparación de la 6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-N7-(4-bromo-2-fluorofenil)-8-fluorocinolin-4,7-diamina:

- A una suspensión de la hidrazida del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluorocinolin-6-carboxílico (1,00 equiv.) en 1,4-dioxano a temperatura ambiente se le añade BrCN (2,00 equiv.) seguido por una solución de NaHCO₃ (1,00 equiv.) en H₂O. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el material en bruto que se purifica mediante trituración o cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 6-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-N7-(4-bromo-2-fluorofenil)-8-fluorocinolin-4,7-diamina.
- 20

Ejemplo 5



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinazolin-6-carboxílico

Etapas A: Preparación del éster metílico del ácido 5-ciano-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico: Se agita una mezcla del éster metílico del ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico (1,00 equiv.), dppf (0,02 equiv.), Pd₂dba₃ (0,01 equiv.) y Zn(CN)₂ (0,60 equiv.) en NMP a 120 °C en un tubo sellado. Después de agitar durante 20 horas, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se desactiva con una mezcla 4:1:4 (volumen) de solución de NH₄Cl acuoso saturado-NH₄OH conc.-agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con NH₄Cl acuoso saturado/NH₄OH concentrado/agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el material en bruto que se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado.

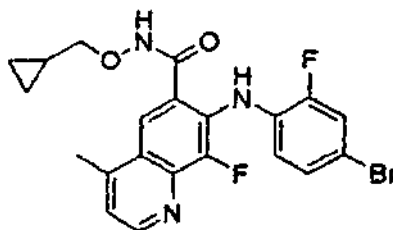
Etapas B: Preparación del éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-5-ciano-3,4-difluorobenzoico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 5-ciano-3,4-difluoro-2-(2-fluorofenilamino)-benzoico mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa C para el ejemplo 2.

Etapa C: Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinazolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 2-(4-bromo-5-fluorofenilamino)-5-ciano-3,4-difluorobenzoico de manera análoga mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa D para el ejemplo 2.

- 5 Etapa D: Preparación del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinazolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa I para el ejemplo 1.

Etapa E: Preparación de la ciclopropilmetoxi-amida del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinazolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara de la misma manera descrita en la etapa J para el ejemplo 1 usando O-ciclopropilmetil-hidroxilamina en lugar de O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina.

10 Ejemplo 6



Ciclopropilmetoxi-amida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-quinolín-6-carboxílico

- 15 Etapa A: Preparación del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-4-formilamino-benzoico: A anhídrido acético (1,30 equiv) se le añade ácido fórmico (1,60 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a 65 °C bajo atmósfera de N₂ durante 2 horas, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con THF. A una solución del éster metílico del ácido 5-acetil-4-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluorobenzoico (1,00 equiv.) en THF a 0 °C se le añade la solución anterior de anhídrido fórmico-acético En THF. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, la reacción se desactiva con MeOH. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar el material en bruto que se purifica mediante trituración o cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado según sea necesario.

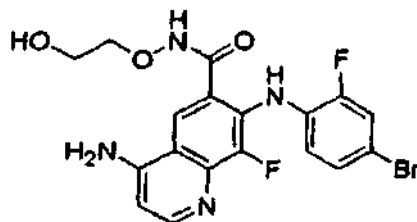
- 25 Etapa B: Preparación del éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-4-formilamino-5-(1-hidroxil-1-metil-etil)-benzoico: A una solución de MeMgBr (3,20 equiv., solución 3,0 M en éter dietílico) en éter se le añade una solución del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-4-formilamino-benzoico (1,00 equiv.) en THF a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La reacción se desactiva con NH₄Cl acuoso saturado y se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el material en bruto que se usa directamente sin purificación adicional.

- 30 Etapa C: Preparación del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-quinolín-6-carboxílico: Se agita una mezcla del éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-4-formilamino-5-(1-hidroxil-1-metil-etil)-benzoico (1,00 equiv.) y ácido polifosfórico a 160 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el material en bruto que se purifica mediante trituración o cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado según sea necesario.

- 35 Etapa D: Preparación del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-quinolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinolín-6-carboxílico mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa I para el ejemplo 1.

- 40 Etapa E: Preparación de la ciclopropilmetoxiamida del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metil-quinolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoro-4-metilquinolín-6-carboxílico de la misma manera descrita en la etapa J para el ejemplo 1 usando O-ciclopropilmetil-hidroxilamina en lugar de O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina.

Ejemplo 7

**(2-Hidroxietoxi)-amida del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinolín-6-carboxílico**

- 5 Etapa A: Preparación del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-4-cloro-8-fluoroquinolín-6-carboxílico: A una solución del éster metílico del ácido 5-acetil-2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-fluoro-4-formilamino-benzoico (1,00 equiv.) en MeCN se le añade una solución de cloruro de (clorometilén)dimetiliminio (2,50 equiv.) en MeCN a 0 °C. La mezcla resultante se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el material en bruto que se purifica mediante trituración o cromatografía en
- 10 columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado según sea necesario.

Etapa B: Preparación del éster metílico del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-4-cloro-8-fluoroquinolín-6-carboxílico mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa J para el ejemplo 3.

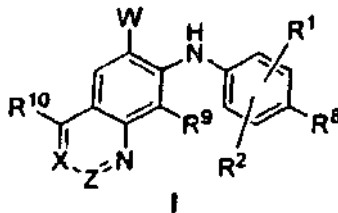
- 15 Etapa C: Preparación del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara a partir del éster metílico del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinolín-6-carboxílico mediante el procedimiento descrito anteriormente en la etapa I para el ejemplo 1.

Etapa D: Preparación de la (2-hidroxietoxi)-amida del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinolín-6-carboxílico: El compuesto del título se prepara a partir del ácido 4-amino-7-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-8-fluoroquinolín-6-carboxílico de la misma manera descrita en la etapa J para el ejemplo 1.

- 20 La descripción anterior se considera únicamente ilustrativa de los principios de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que incluye enantiómeros resueltos, diastereómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la fórmula:



5 donde

X y Z son independientemente CR³ o N;

R¹, R², R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)₁(alquilo C₁-C₆), -S(O)₁(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterocicilo o -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterocicilo, en los que cualquiera de dichas porciones de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³,

o R¹⁰ es -NR⁷R¹⁵;

R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, F, Br, Cl, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -SR¹¹, -OR³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -NR⁴C(O)OR⁶, -OC(O)R³, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -NR³R⁴, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, -S(O)₁(alquilo C₁-C₆), -S(O)₁(CR⁴R⁵)_m-arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, -O(CR⁴R⁵)_m-arilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-arilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heteroarilo, -O(CR⁴R⁵)_m-heterocicilo o -NR⁴(CR⁴R⁵)_m-heterocicilo, en el que cualquiera de dichas porciones de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR⁴SO₂R⁶, -SO₂NR³R⁴, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR⁴C(O)OR⁶, -NR⁴C(O)R³, -C(O)NR³R⁴, -NR³R⁴, -NR⁵C(O)NR³R⁴, -NR⁵C(NCN)NR³R⁴, -OR³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en el que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³,

R⁷ y R¹⁵ son independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₃-C₁₀, OR³, NR³R⁴, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas porciones de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆,

heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³;

o R⁷ y R¹⁵ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos de heteroarilo o heterocíclicos está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

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

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

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

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

R⁸ es trifluorometilo, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, en el que cualquiera de dichas porciones de alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹¹SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -NR¹¹C(O)OR¹⁴, -NR¹¹C(O)R¹², -C(O)NR¹¹R¹², -SR¹¹, -S(O)R¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(NCN)NR¹²R¹³, -OR¹¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno inferior (C₂-C₁₀), arilo o arilalquilo, y R¹⁴ es alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₁₀), arilo o arilalquilo;

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

W es heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -C(O)NR⁴OR³, -C(O)NR⁴SO₂R³, -C(O)(cicloalquilo C₃-C₁₀), -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo) o CR³OR³, en el que cualquiera de dichos heteroarilo, heterociclilo, -C(O)OR³, -C(O)NR³R⁴, -C(O)NR⁴OR³, -C(O)NR⁴SO₂R³, -C(O)(cicloalquilo C₃-C₁₀), -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo) y CR³OR³ está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, azido, -NR³R⁴, -OR³, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en el que cualquiera de dichos alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, cicloalquilo y heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con 1 o más grupos seleccionados independientemente de entre -NR³R¹¹ y -OR³;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

j es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹⁰ es -NR⁷R¹⁵

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^9 es hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde W se selecciona de entre heteroarilo, $C(O)OR^3$, $C(O)NR^3R^4$, $C(O)NR^4OR^3$ y $C(O)NR^4S(O)_2R^3$, en el que cualquiera de dichos heteroarilo, $C(O)OR^3$, $C(O)NR^3R^4$, $C(O)NR^4OR^3$ o $C(O)NR^4S(O)_2R^3$ está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo C_3-C_6 , en el que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre NR^3R^4 y OR^3 .

5. El compuesto de la reivindicación 3, donde W se selecciona de entre $C(O)OR^3$, $C(O)NHR^3$ y $C(O)NHOR^3$, en el que cualquiera de dichos $C(O)OR^3$, $C(O)NHR^3$ y $C(O)NHOR^3$ está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo C_3-C_6 , en el que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sustituido adicionalmente opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre NR^3R^4 y OR^3 ; y

R^3 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y heterocicloalquilo C_3-C_6 , en el que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo o heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre NR^3R^4 y OR^3 .

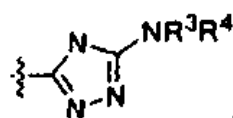
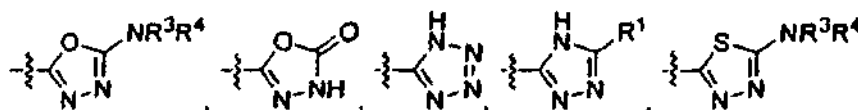
6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R^7 es alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en el que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 .

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo; y R^8 es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etilo, etoxi o SR^{11} .

8. El compuesto de la reivindicación 7, donde R^1 es halógeno o metilo, R^2 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno, F, Br, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o SR^{11} .

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R^1 es halógeno, R^8 es F, Br o Cl, R^9 es alquilo C_1-C_{10} o halógeno, y R^2 es hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 3, donde W se selecciona de entre

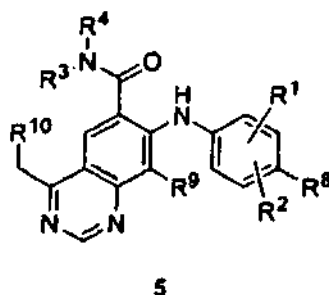


y

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^7 es alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en el que cualquiera de dichos alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cualquiera de dichos anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos

seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, NR³R⁴ y OR³.

- 5 12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo; y R⁸ es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etilo, etoxi o SR¹¹.
13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R¹ es halógeno o metilo, R² es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, F, Br, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o SR¹¹.
- 10 14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R¹ es halógeno, R⁸ es F, Br o Cl, R⁹ es alquilo C₁-C₁₀ o halógeno y R² es hidrógeno.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de MEK en un mamífero.
17. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
18. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria en un mamífero.
- 20 19. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 5



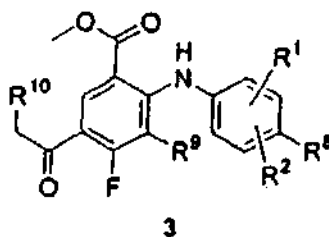
en la que

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

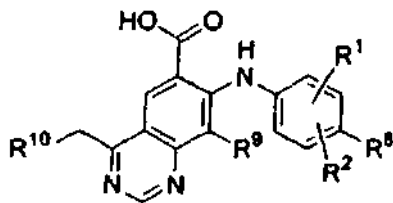
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

- 25 R³ y R¹⁰ son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y
- 30 R⁸ es F, Br, Cl, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR¹, etilo o etoxi; comprendiendo dicho procedimiento:

(a) ciclar un compuesto de fórmula 3



seguido de saponificación para proporcionar un compuesto de fórmula 4

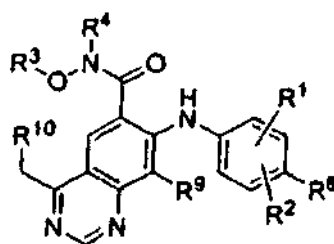


4

; y

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4 con una amina para proporcionar un compuesto de fórmula 5.

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 6



6

5

en la que

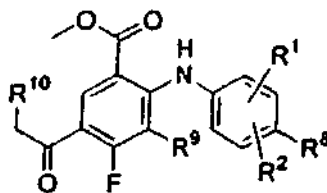
R^1 , R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

10 R^3 y R^{10} son independientemente alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cualquiera de dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

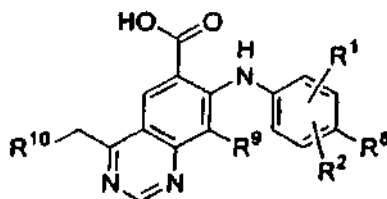
15 R^8 es F, Br, Cl, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR^1 , etilo o etoxi; comprendiendo dicho procedimiento:

(a) ciclar un compuesto de fórmula 3



3

seguido de saponificación para proporcionar un compuesto de fórmula 4



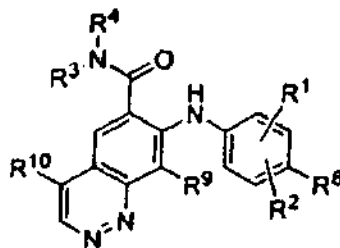
4

; y

20

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 4 con una hidroxilamina para proporcionar un compuesto de fórmula 6.

21. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 20



20

5 en la que

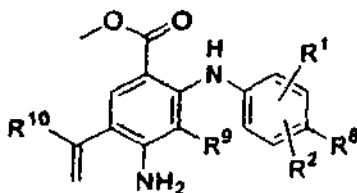
R^1 , R^2 y R^9 son independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

10 R^3 y R^{10} son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

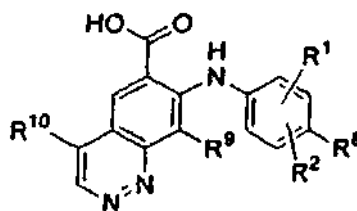
15 R^8 es F, Br, Cl, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR^1 , etilo o etoxi; comprendiendo dicho procedimiento:

(a) ciclar un compuesto de fórmula 18



18

seguido de saponificación para proporcionar un compuesto de fórmula 19



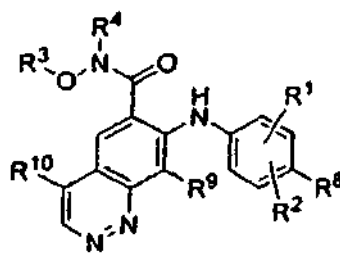
19

20

; y

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 19 con una amina para proporcionar un compuesto de fórmula 20.

22. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 21



21

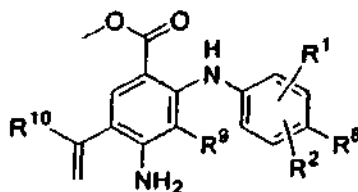
en la que

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

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

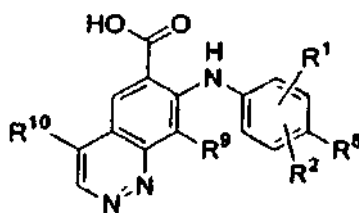
- 5 R³ y R¹⁰ son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y
- 10 R⁸ es F, Br, Cl, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR¹, etilo o etoxi; comprendiendo dicho procedimiento:

(a) ciclar un compuesto de fórmula 18



18

- 15 seguido de saponificación para proporcionar un compuesto de fórmula 19

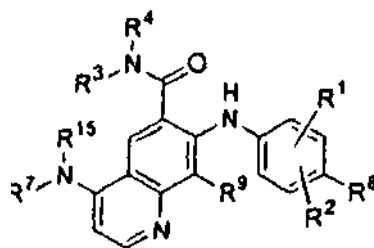


19

; y

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 19 con una hidroxilamina para proporcionar un compuesto de fórmula 21.

23. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 40



40

en la que

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

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

5 R^3 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cualquiera de dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

10 R^8 es F, Br, Cl, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR^1 , etilo o etoxi; y

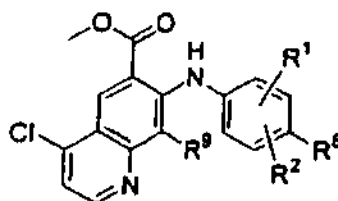
R^7 y R^{15} son independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_3-C_{10} , OR^3 , NR^3R^4 , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, o heterocicilalquilo, en los que cualquiera de dichas porciones de alquilo,

15 alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre oxo (con la condición de que no sustituya en un arilo o un heteroarilo), halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo,

20 cicloalquilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo, y en los que cualquiera de dichos anillos de arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo o heterocicilalquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , NR^3R^4 y OR^3 ;

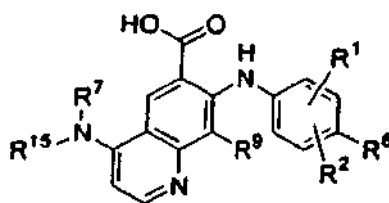
o R^7 y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos de heteroarilo o heterocíclicos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo; comprendiendo dicho procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 38



38

35 con una amina seguido de saponificación para proporcionar un compuesto de fórmula 39

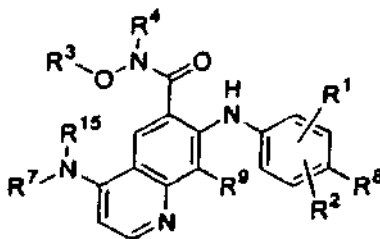


39

; y

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 39 con una amina para proporcionar un compuesto de fórmula 40.

24. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 41



41

5 en la que

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

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ;

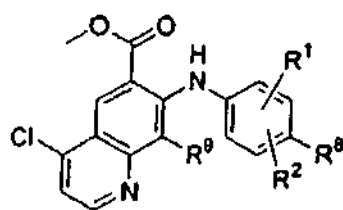
R^3 es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cualquiera de dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, azido, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, etoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y

R^8 es F, Br, Cl, hidroxilo, ciano, nitro, azido, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, aminometilo, dimetilamino, aminoetilo, dietilamino, SR^1 , etilo o etoxi; y

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

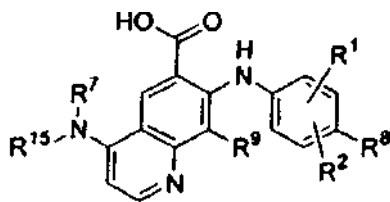
o R^7 y R^{15} junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heteroarilo o heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que cualquiera de dichos anillos de heteroarilo o heterocíclicos está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{14}$, $-NR^{11}C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-SO_2R^{14}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{11}C(NCN)NR^{12}R^{13}$, $-OR^{11}$, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo y heterocicilalquilo; comprendiendo dicho procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 38



38

con una amina seguido de saponificación para proporcionar un compuesto de fórmula **39**



39

;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **39** con una hidroxilamina para proporcionar un compuesto de fórmula **41**.

5

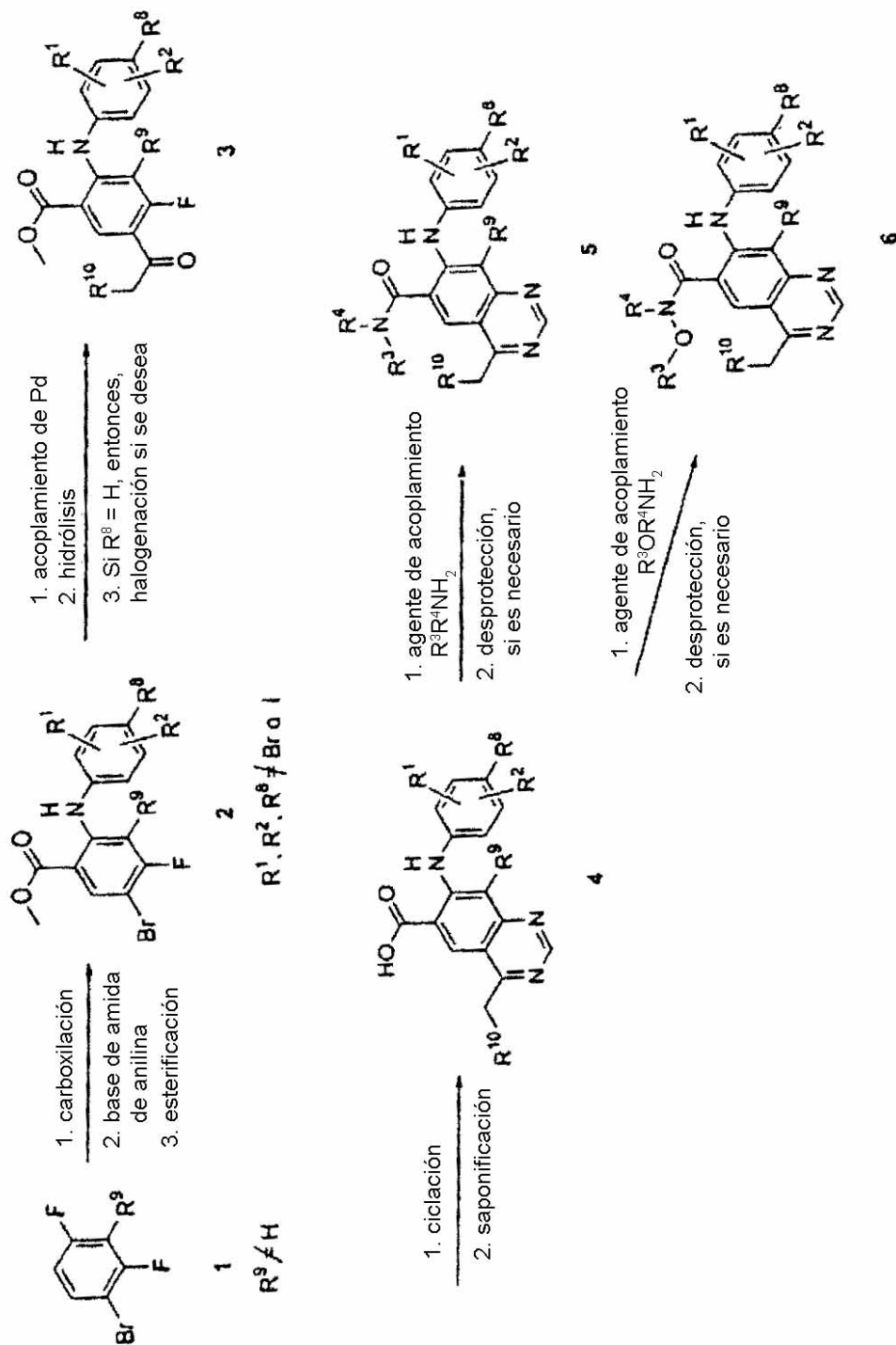


FIG. 1

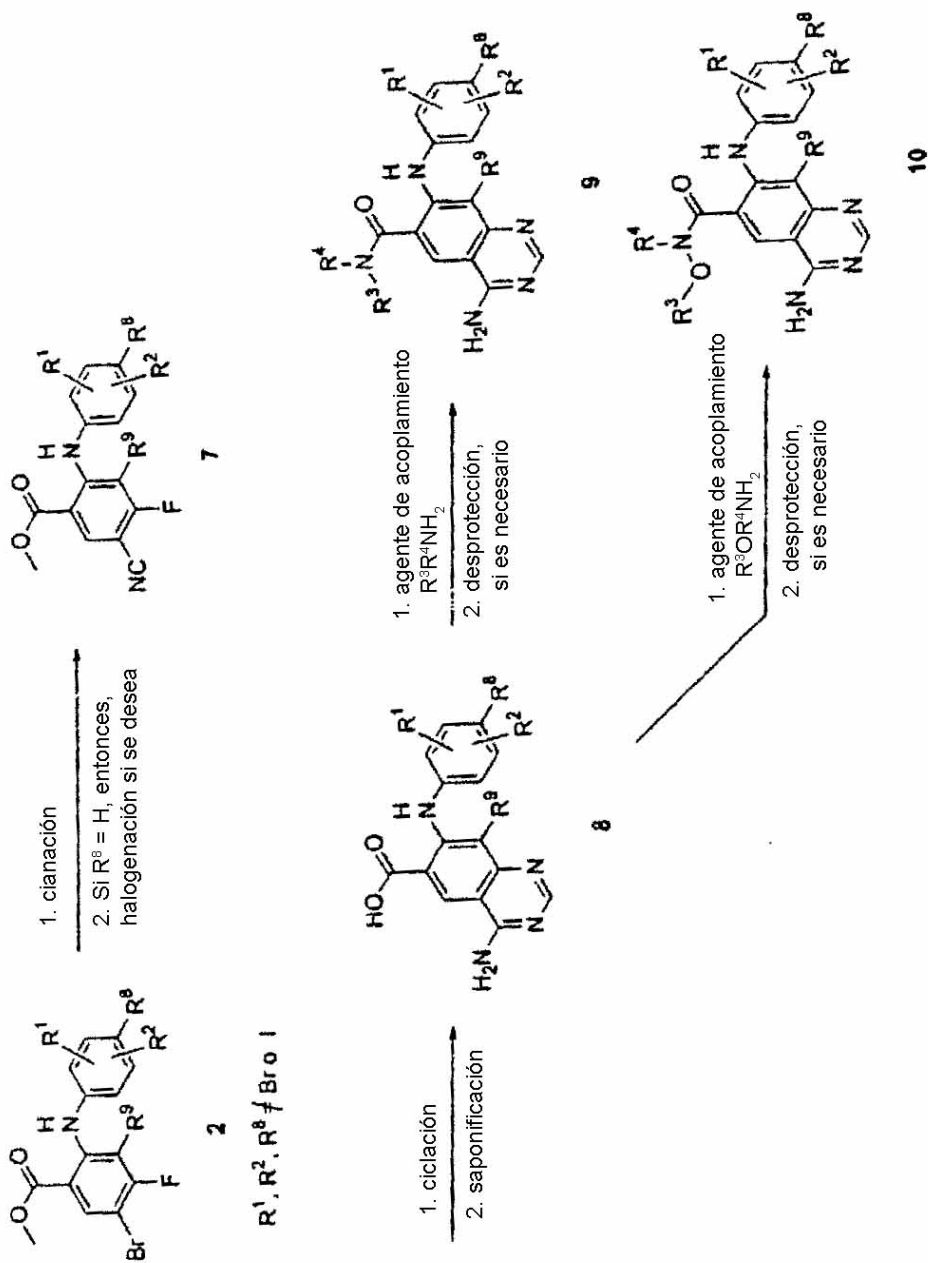
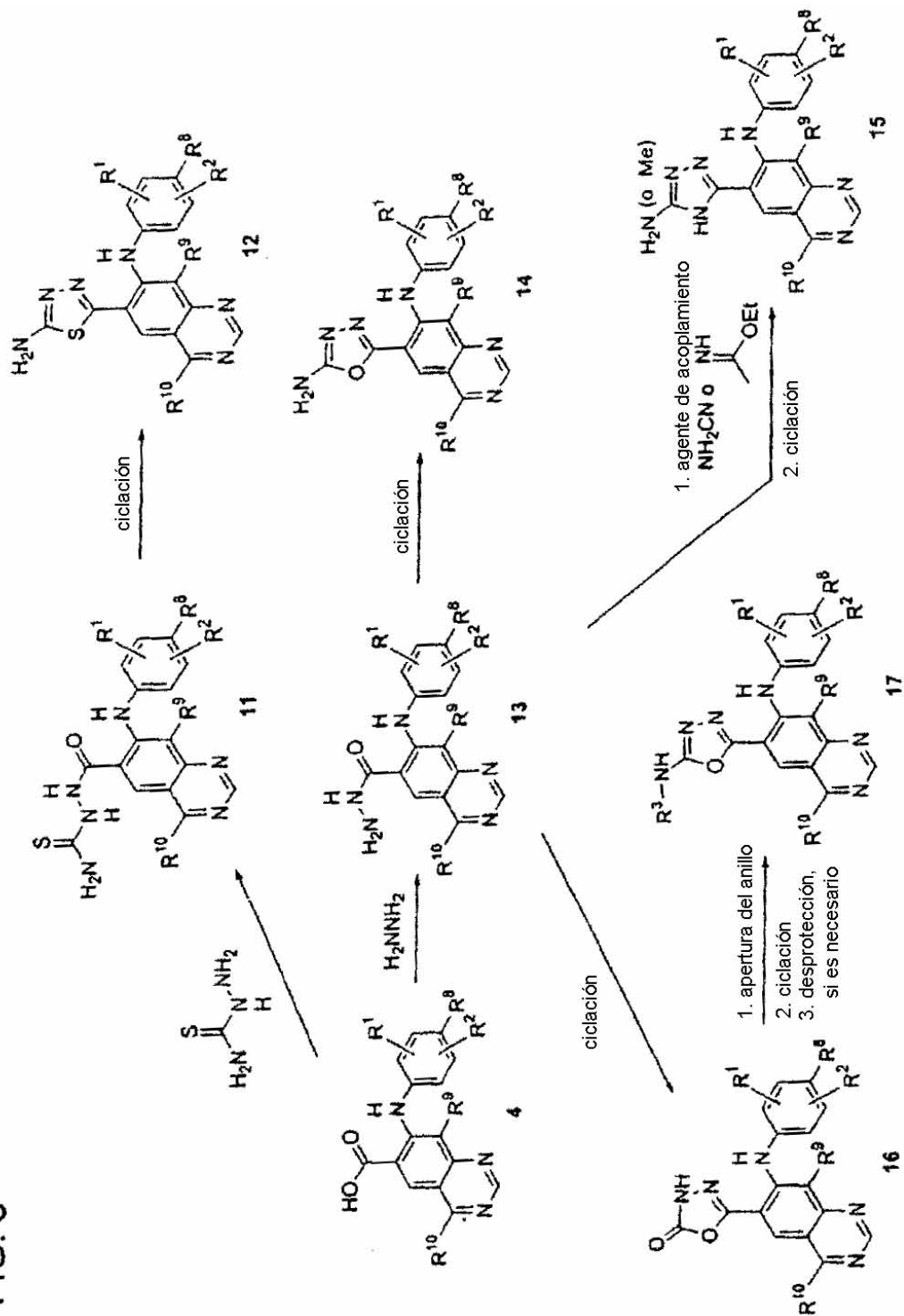


FIG. 2

FIG. 3



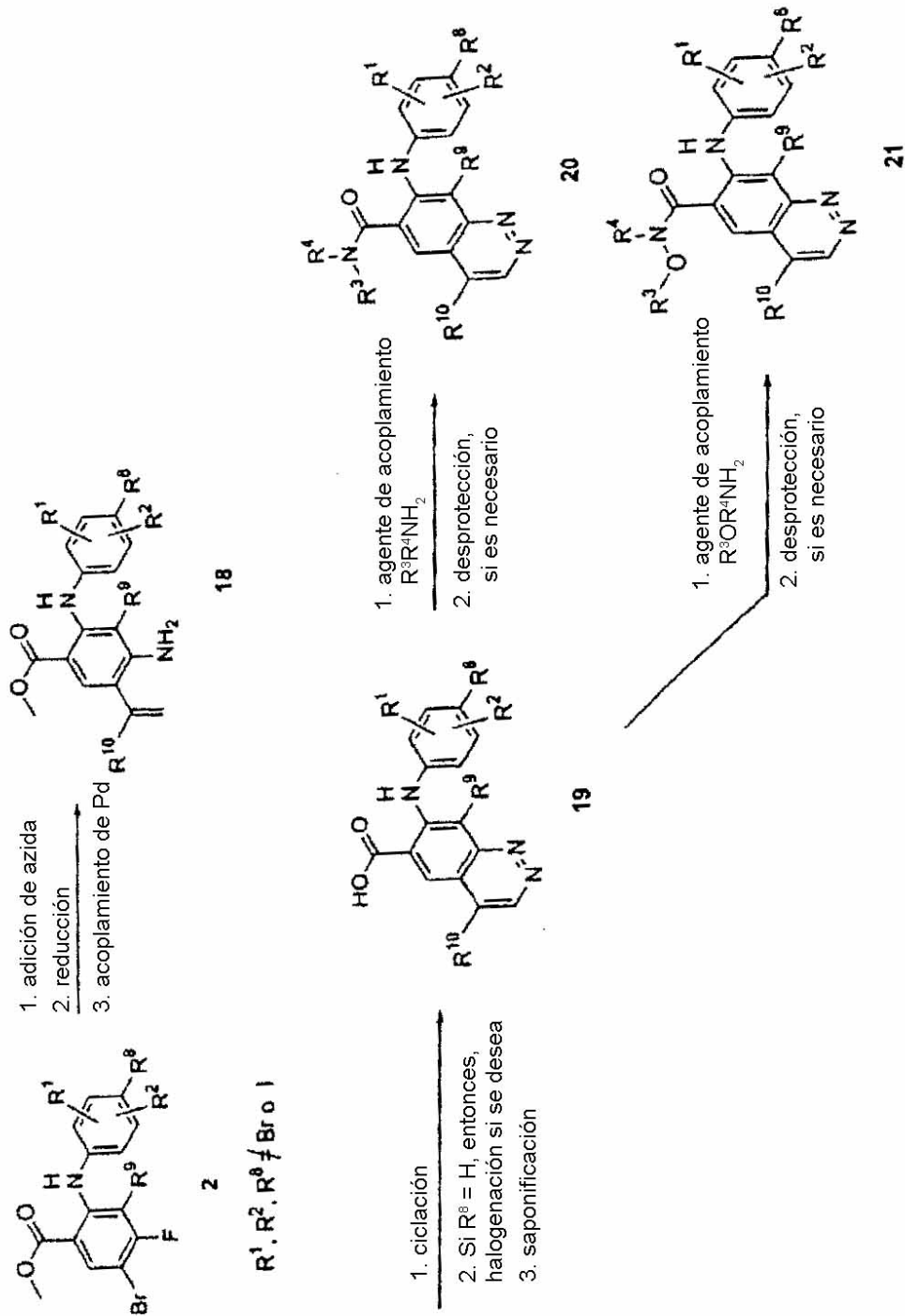


FIG. 4

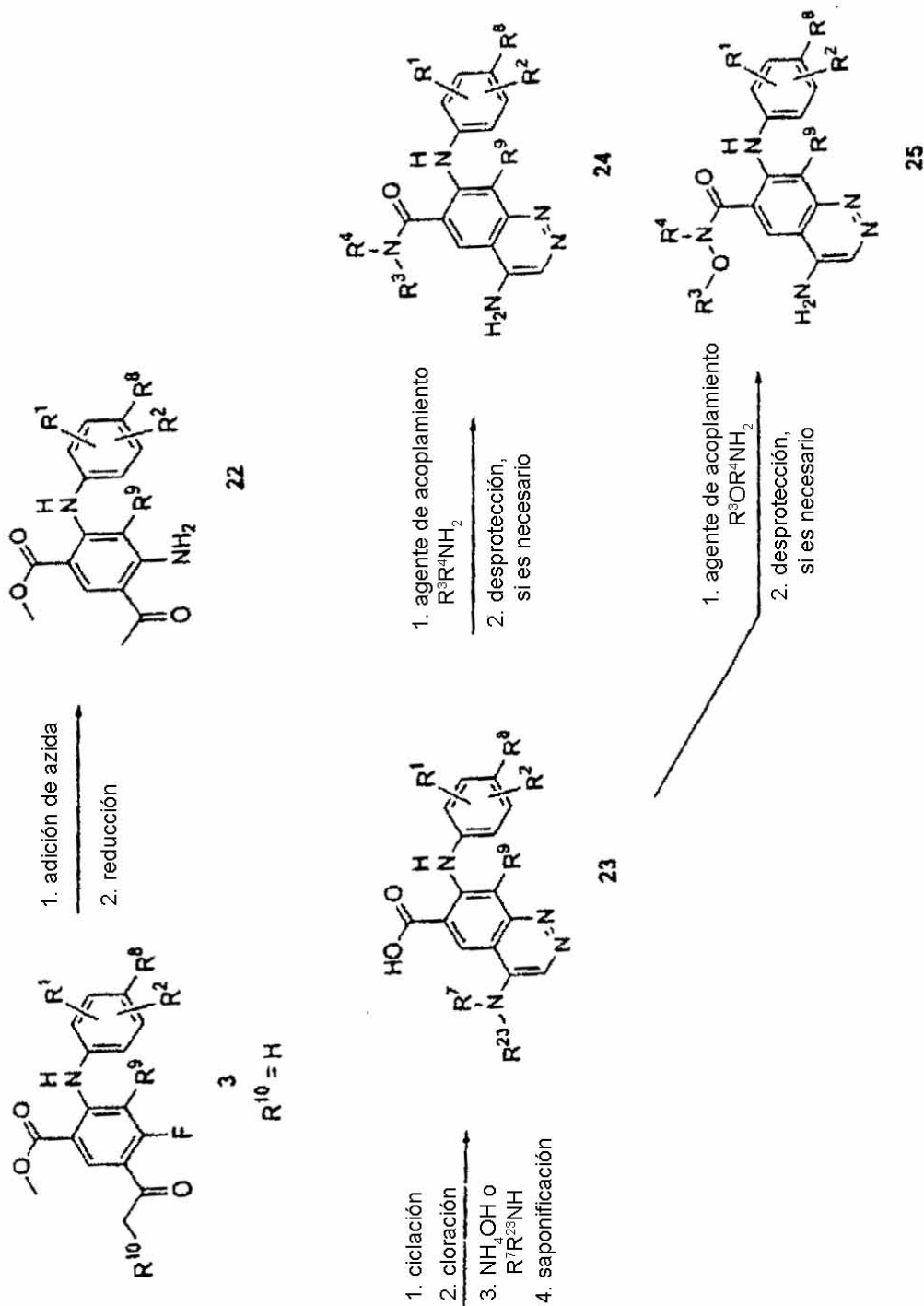


FIG. 5

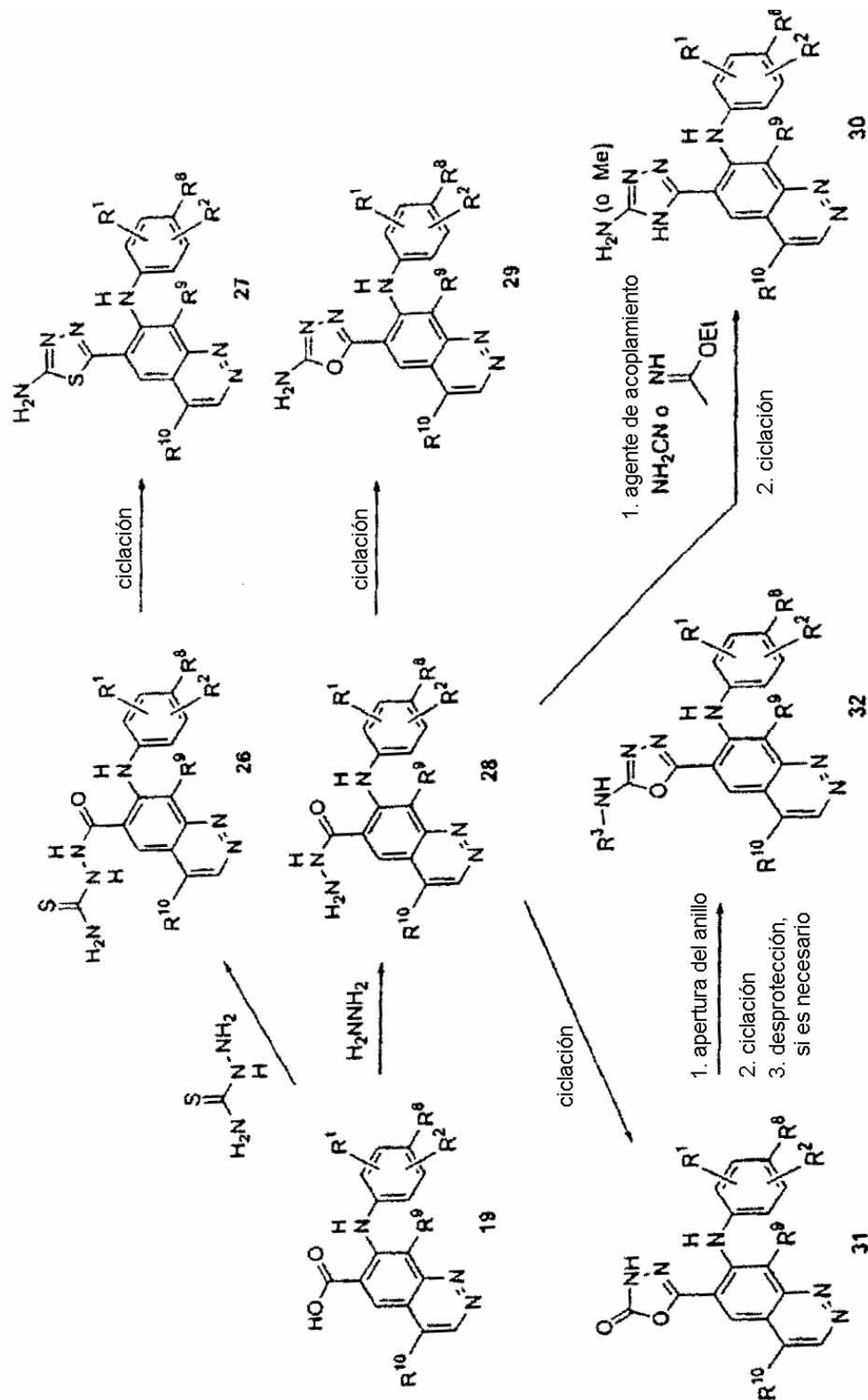


FIG. 6

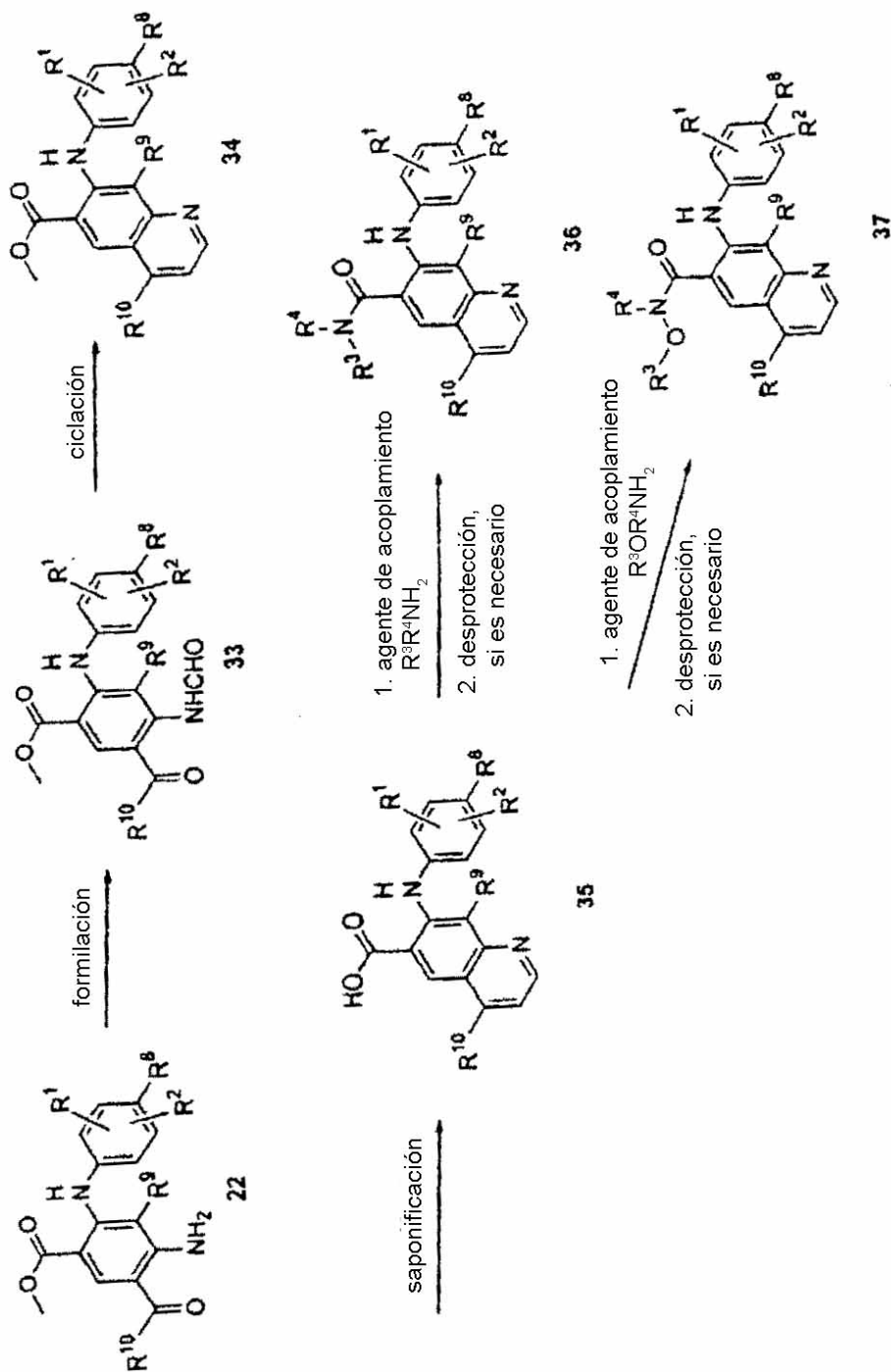


FIG. 7

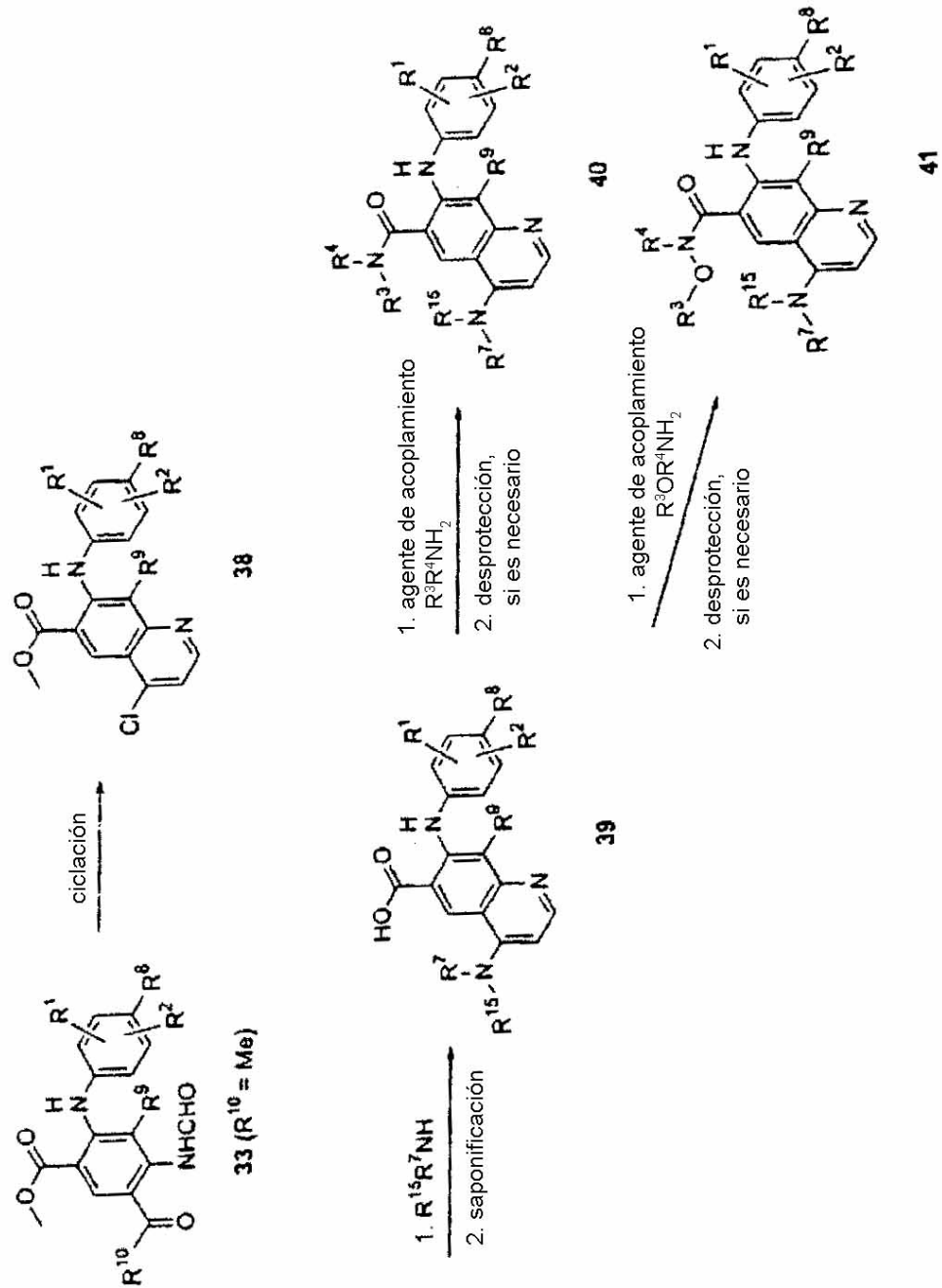


FIG. 8

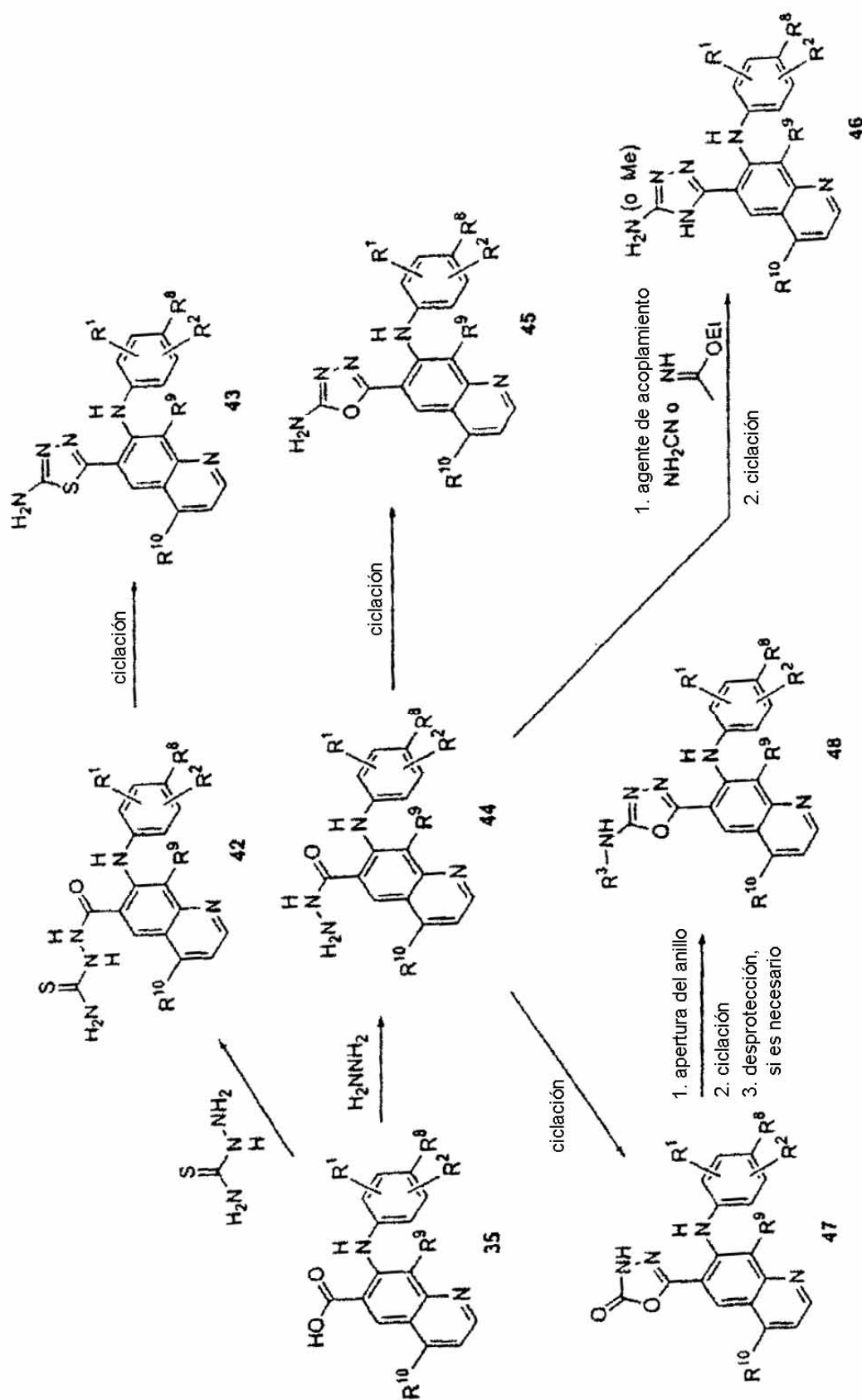


FIG. 9