

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 186**

51 Int. Cl.:

C07D 233/60	(2006.01)	C07D 233/54	(2006.01)
C07D 233/61	(2006.01)	C07D 233/56	(2006.01)
C07D 249/08	(2006.01)	C07D 233/64	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	C07D 233/68	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 257/04	(2006.01)
A61P 31/00	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02793814 .1**
- 96 Fecha de presentación: **23.10.2002**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1438295**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2004**

54 Título: **Derivados de azol y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:
23.10.2001 US 336040 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2012

73 Titular/es:
**MERCK SERONO SA (100.0%)
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:
**ARKINSTALL, STEPHEN J.;
ARULANANDAM, ANTONIO;
JIANG, XULIANG;
MAGAR, SHARAD;
NABIOULLIN, ROUSTEM;
ZHANG, JOHN YINGSHENG y
BLUME-JENSEN, PETER**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 393 186 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azol y composiciones farmacéuticas que los contienen

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a pirroles, pirazoles, imidazoles, triazoles y tetrazoles N-sustituídos y métodos de tratamiento y composiciones farmacéuticas que utilizan o comprenden uno o más de dichos compuestos. Los compuestos de la invención son útiles para una variedad de terapias, incluidos el tratamiento y la prevención de cáncer, inflamación, enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar, choque séptico, dolor, trabajo de parto prematuro, trastornos de pérdida de peso e infertilidad y otras enfermedades y trastornos asociados con MEK-1 y/o ERK-2.

10 2. Antecedentes

- La activación crónica de la pequeña proteína G Ras luego de la señalización del factor de crecimiento o de mutaciones activadoras de H-, K- o N-Ras puede conducir a transformaciones oncogénicas de varios tipos de células distintos. M. Barbacid, *Ann Rev. Biochem.*, 56:779 (1987) y J.L. Bos, *Cancer Res.*, 49:4682 (1989). La sobreexpresión y/o activación de la MAP quinasa ERK-2 se asocia con varios estados de enfermedad que incluyen cáncer y una variedad de trastornos inmunes. V.S. Sivaram et al., *J. Clin. Invest.*, 99:1478 (1997); G. Schett et al., *Arthritis Rheum.*, 43:2501 (2000); E. Genot. Et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 12:289 (2000); S. Cowley et al., *Cell*, 77:841 (1994); y S. J. Mansour et al., *Science*, 265:966 (1994).

- La activación de ERK-2 en dichas enfermedades está mediada por los activadores corriente arriba MEK-1 (MAP quinasa quinasa), RAF-1 (MAP quinasa quinasa quinasa) y Ras. Ver S. M. Thomas et al., *Cell*, 68:1031 (1992); y K. M. Wood et al., *Cell*, 68: 1041 (1992).

Sería deseable contar con composiciones que puedan modular la actividad de MEK-1 y/o ERK-2.

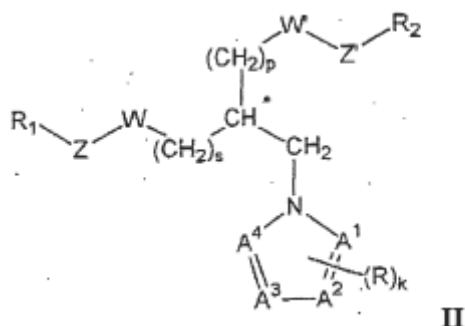
COMPENDIO DE LA INVENCION

- De acuerdo con la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta, un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 22 a 24 adjuntas y una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 adjunta.

Los inventores han descubierto ahora que los compuestos de pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol N-sustituídos son útiles para una variedad de terapias, incluidos el alivio o la prevención de enfermedades y trastornos mediados o asociados de otra forma con ERK-2 o MEK-1.

- 30 Los compuestos de la invención tienen al menos un sustituyente en el anillo de nitrógeno nuclear que es ramificado (particularmente al menos un carbono terciario o cuaternario) y tiene uno o más heteroátomos (N, O o S, preferiblemente O o N) y uno o más grupos aromáticos, preferiblemente un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido tal como un resto fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido.

Los compuestos para su uso en los métodos terapéuticos descritos en la presente son compuestos de pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol N-sustituídos sustituidos de la siguiente Fórmula II:



35

en donde cada uno de A¹, A², A³ y A⁴ es carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ carbono;

40 cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente 1 a aproximadamente 20 carbonos; alquenilo opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 carbonos; alquinilo opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 carbonos; heteroalquilo opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 1 a aproximadamente 20 carbonos; heteroalquenilo opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 carbonos; heteroalquinilo

opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 carbonos; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido; heteroalíclico opcionalmente sustituido; heteroaromático opcionalmente sustituido; aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíclico opcionalmente sustituido;

5 o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

k es 0, 1 o 2;

W y W' son cada uno independientemente un heteroátomo (particularmente O o N);

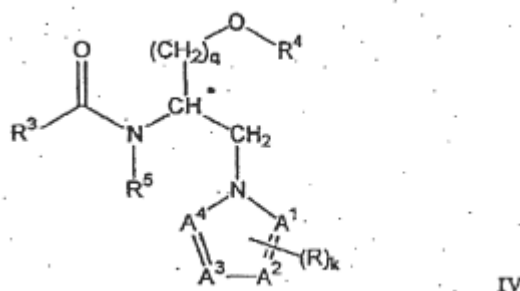
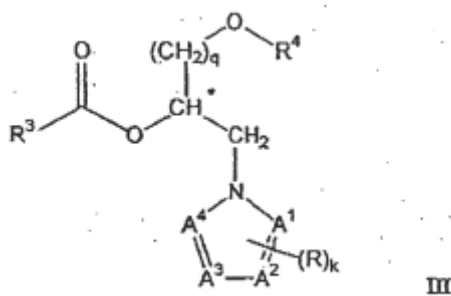
10 Z y Z' son cada uno independientemente alcanoilo (es decir, un grupo que contiene un resto ceto (>C=O)) o enlace químico;

R¹ y R² son cada uno independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

s y p son iguales o diferentes y son cero, 1, 2 o 3; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los compuestos generalmente preferidos de la invención tienen un carbono ramificado (terciario o cuaternario) próximo al anillo pirrol, pirazol, imidazol, triazol o tetrazol, por ejemplo cuando el carbono ramificado se encuentra en uno, dos o tres carbonos del nitrógeno del anillo del grupo pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol.

Compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen ésteres y amidas de las siguientes Fórmulas III y IV:



20

en donde en cada una de las Fórmulas III y IV:

A¹, A², A³, A⁴, cada R y k son tal como se definen en la Fórmula I y preferiblemente k es cero o uno;

q es un número entero positivo, de forma adecuada de 1 a aproximadamente 12, preferiblemente 1 a aproximadamente 6, más preferiblemente 1, 2 o 3, incluso más preferiblemente q es 1;

25 R³ y R⁴ son cada uno arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido y preferiblemente R³ y R⁴ cada uno tiene 5 o 6 miembros en el anillo tal como fenilo opcionalmente sustituido;

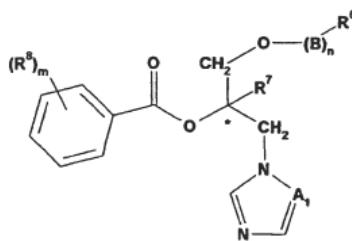
30 R⁵ es alquilo opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente 1 a aproximadamente 20 carbonos; alqueno opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 carbonos; alquino opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 carbonos; heteroalquilo opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 1 a aproximadamente 20 carbonos; heteroalqueno opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 carbonos; o heteroalquino opcionalmente sustituido que tiene preferiblemente de 2 a aproximadamente 20 carbonos; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático

opcionalmente sustituido y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

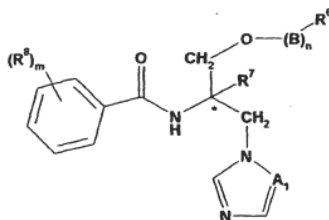
Los compuestos preferidos de las Fórmulas III y IV incluyen aquellos en los que q es uno o dos, más preferiblemente en donde q es uno (es decir, un solo grupo metileno).

- 5 Los compuestos preferidos de lo anterior incluyen compuestos imidazol, es decir, en donde A² es nitrógeno y A¹, A³ y A⁴ son cada uno carbono.

Una realización más particularmente preferida de la invención incluye ésteres y amidas de las siguientes Fórmulas V y VI:



V



VI

- 10 en donde A¹ es N o CR⁹ y R⁹ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente ramificado, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o halógeno;

B es -C(O)-;

R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 15 R⁷ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

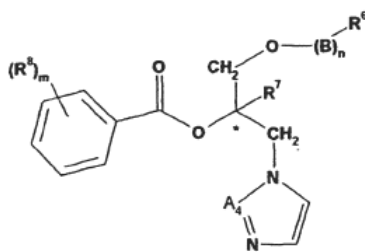
R⁸ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o halógeno;

n es 0 o 1;

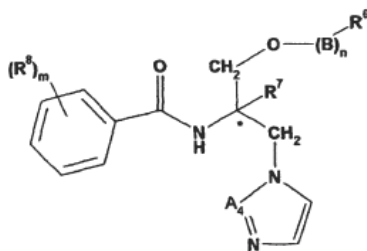
m es 1 o 2.

- 20 Una realización particularmente preferida de la invención son triazoles de fórmula V o VI en donde A¹ es N; R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente H; R⁸ está al menos en la posición para en el anillo fenilo al que está unido y es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

- 25 Una realización más particularmente preferida de la invención incluye ésteres y amidas de las siguientes Fórmulas VII y VIII:



VII



VIII

en donde A^4 es CR^9 y R^9 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente ramificado, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o halógeno;

5 B es $-C(O)-$;

R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^7 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

10 R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o halógeno;

n es 0 o 1;

m es 1 o 2.

15 Una realización particularmente preferida de la invención son imidazoles de fórmula VII en donde A^4 es CR^9 y R^9 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^8 está al menos en la posición para en el anillo fenilo al que está unido y es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

20 Otra realización particularmente preferida de la invención son imidazoles de fórmula VII en donde A^4 es CR^9 y R^9 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halógeno; R^6 es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^7 es H; R^8 está al menos en la posición para en el anillo fenilo al que está unido y es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

25 Una realización particularmente preferida de la invención son imidazoles de fórmula VIII en donde A^4 es CR^9 y R^9 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, preferiblemente metilo, arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^8 está al menos en la posición para en el anillo fenilo al que está unido y es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

30 Otra realización particularmente preferida de la invención son imidazoles de fórmula VIII en donde A^4 es CR^9 y R^9 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halógeno; R^6 es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^7 es H; R^8 está al menos en la posición para en el anillo fenilo al que está unido y es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

35

5 Quedan excluidos de los compuestos de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII y VIII, los siguientes ésteres que son compuestos de bibliotecas de química combinatoria para los cuales no se divulga ningún uso: éster 1-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-fenoxietílico de ácido 4-metoxi-benzoico (Rn=329726-55-8, INTERCHIM INTERMEDIATES); éster 1-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-fenoxietílico de ácido 4-cloro-benzoico (Rn=313372-20-2, TIMTEC); 1H-imidazol-1-etanol, alfa.-(fenoximetil)-, benzoato (Rn=304869-90-7, TIMTEC).

10 La invención también incluye compuestos y uso de compuestos ópticamente activos de las Fórmulas anteriores, particularmente compuestos de las Fórmulas II, III o IV cuando un estereoisómero del carbono quiral descrito (es decir, carbono quiral indicado mediante * en las estructuras de las fórmulas anteriores) está presente en un exceso enantiomérico, por ejemplo en donde un estereoisómero está presente en una cantidad de al menos 70 por ciento en moles con relación a otro u otros estereoisómeros, más preferiblemente en donde un estereoisómero está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 80, 85, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99 por ciento en moles con relación a otro u otros estereoisómeros.

Los compuestos preferidos de la invención exhiben buena actividad de unión en un ensayo inhibidor de MEK-1 estándar. Dicho ensayo se define en el Ejemplo 38, que figura más adelante.

15 Tal como se discute anteriormente, compuestos de pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol N-sustituidos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con MEK-1 y ERK2.

20 Los compuestos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir (terapia profiláctica) cáncer incluidos tumores sólidos y cánceres diseminados, transplante de tejidos/órganos, choque séptico (inducido por bacteremia y citoquina), dolor incluyendo dolor crónico tal como dolor inflamatorio y neuropático y trabajo de parto prematuro.

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar infertilidad en mamíferos, por ejemplo una hembra que sufre o es susceptible de sufrir niveles insuficientes de hormona luteinizante y/u hormona estimuladora de folículos. Asimismo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de disfunción eréctil en machos.

25 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir una afección asociada con isquemia, particularmente isquemia cerebral. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse a un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir un accidente cerebrovascular, ataque al corazón, lesión al cerebro o a la médula espinal u otra lesión, agresión o afección relacionada con la isquemia.

30 Los compuestos de la invención también son útiles para tratar a un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir un trastorno o enfermedad autoinmune (esclerosis múltiple), trastorno óseo destructivo (por ejemplo osteoporosis), infección bacteriana, alergias, trastornos angiogénicos, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afecciones asociadas con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SDR, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, neovascularización ocular, hemangiomas infantiles y/o trastornos/enfermedades de pérdida de peso incluyendo caquexia debido a cáncer o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

En la presente se describen usos terapéuticos que comprenden en general administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos de pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol sustituidos como se divulga en la presente a un mamífero que lo necesite.

40 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII y/u VIII, para el tratamiento o prevención (incluyendo tratamiento profiláctico) de una enfermedad o afección como se divulga en la presente, incluyendo tratamiento o prevención de cáncer, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedades/trastornos óseos, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, u otra enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 o ERK-2 y otras enfermedades y trastornos divulgados en la presente.

45 En otro aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII y/u VIII, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención (incluyendo tratamiento profiláctico) de una enfermedad o afección como se divulga en la presente, incluyendo tratamiento o prevención de cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad incluyendo disfunción eréctil, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, u otra enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 o ERK-2 y otras enfermedades y trastornos divulgados en la presente.

50 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol N-sustituidos de la invención y un portador adecuado para las composiciones. Otros aspectos de la invención se divulgan *infra*.

55 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores han descubierto ahora que los compuestos de pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol N-sustituídos, incluyendo compuestos de las Fórmulas anteriores II, III, IV, V, VI, VII y/u VIII son útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos, particularmente enfermedades y trastornos asociados con MEK-1 o ERK-2. Compuestos preferidos de pirrol, pirazol, imidazol, triazol y tetrazol N-sustituídos son inhibidores potentes de MEK-1 y/o ERK-2, como puede evaluarse por ejemplo en un ensayo in vitro estándar.

Grupos sustituyentes de alquilo adecuados de compuestos de la invención (que incluyen compuestos de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII y/u VIII tal como dichas fórmulas se definen anteriormente) típicamente tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Tal como se utiliza en la presente, el término alquilo a menos que se modifique de otra forma se refiere a grupos cíclicos y no cíclicos, aunque por supuesto grupos cíclicos comprenderán al menos tres miembros del anillo de carbono. Grupos alquenoilo y alquinilo preferidos de compuestos de la invención tienen uno o más enlaces insaturados y típicamente de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los términos alquenoilo y alquinilo como se usa en la presente se refieren a grupos cíclicos y no cíclicos, aunque generalmente se prefieren más los grupos no cíclicos lineales o ramificados. Grupos alcoxi preferidos de compuestos de la invención incluyen grupos que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Grupos alquiltio preferidos de compuestos de la invención incluyen aquellos grupos que tienen uno o más enlaces de tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Grupos alquilsulfonilo preferidos de compuestos de la invención incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos sulfóxido (SO) y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Grupos alquilsulfonilo preferidos de compuestos de la invención incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos sulfonilo (SO₂) y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Grupos aminoalquilo preferidos incluyen aquellos grupos que tienen uno o más grupos amina primaria, secundaria y/o terciaria y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Generalmente se prefieren más los grupos amina secundaria y terciaria que los restos de amina primaria. Grupos heteroaromáticos adecuados de compuestos de la invención contienen uno o más átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, coumarinilo incluyendo 8-coumarinilo, quinolinilo incluyendo 8-quinolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, oxidizolilo, triazol, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo y benzotiazol. Grupos heteroalíclicos adecuados de compuestos de la invención contienen uno o más átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, grupos tetrahydrofuranilo, tienilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo. Grupos arilo carbocíclico adecuados de compuestos de la invención incluyen compuestos de uno o múltiples anillos, incluyendo compuestos de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o fusionados. Grupos arilo carbocíclico típicos de compuestos de la invención contienen 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a aproximadamente 18 átomos del anillo de carbono. Los grupos arilo carbocíclico específicamente preferidos incluyen fenilo; naftilo incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo; bifenilo; fenantrilo; antracilo; y acenaftilo. Los grupos carbocíclico sustituidos son particularmente adecuados incluidos fenilo sustituido, tal como fenilo 2-sustituido, fenilo 3-sustituido, fenilo 4-sustituido, fenilo 2,3-sustituido y fenilo 2,4-sustituido; y naftilo sustituido, incluido naftilo sustituido en las posiciones 5, 6 y/o 7.

Grupos aralquilo adecuados de compuestos de la invención incluyen compuestos de uno o múltiples anillos, incluyendo compuestos de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o fusionados. Grupos típicos aralquilo contienen 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a aproximadamente 18 átomos del anillo de carbono. Grupos preferidos aralquilo incluyen bencilo y metilenaftilo (-CH₂-naftil) y otros grupos aralquilo carbocíclicos, tal como se discute anteriormente.

Grupos adecuados heteroaralquilo de compuestos de la invención incluyen compuestos de uno o múltiples anillos, incluyendo compuestos de múltiples anillos que contienen grupos heteroaromáticos separados y/o fusionados, en donde dichos grupos se sustituyen en un enlace de alquilo. Más preferiblemente, un grupo heteroaralquilo contiene un grupo heteroaromático que tiene 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros de anillo en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos (N, O o S), sustituidos en un enlace de alquilo. Grupos adecuados heteroaromáticos sustituidos en un enlace de alquilo incluyen por ejemplo, coumarinilo incluyendo 8-coumarinilo, quinolinilo incluyendo 8-quinolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, oxidizolilo, triazol, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo y benzotiazol.

Grupos alquilo heteroalíclico adecuados de compuestos de la invención incluyen compuestos de uno o múltiples anillos, en donde dichos grupos se sustituyen en un enlace de alquilo. Más preferiblemente, un grupo alquilo heteroalíclico contiene al menos un anillo que tiene 3 a 8 miembros en el anillo de 1 a 3 heteroátomos (N, O o S), sustituidos en un enlace de alquilo. Grupos heteroalíclico adecuados sustituidos en un enlace de alquilo incluyen por ejemplo grupos tetrahydrofuranilo, tienilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo.

El término "heteroaralquilo" como se usa en la presente incluye alcoxi, alquiltio, alquilamino, alquilsulfonilo y alquilsulfonilo. El término "heteroaralquenoilo" como se usa en la presente incluye dichos grupos alcoxi, alquiltio, alquilamino, alquilsulfonilo y alquilsulfonilo que además incluyen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, típicamente uno o dos enlaces dobles carbono-carbono. El término "heteroaralquinilo" como se usa en la presente incluye dichos grupos alcoxi, alquiltio,

alquilamino, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo que además incluyen uno o más enlaces triples carbono-carbono, típicamente uno o dos enlaces triples carbono-carbono.

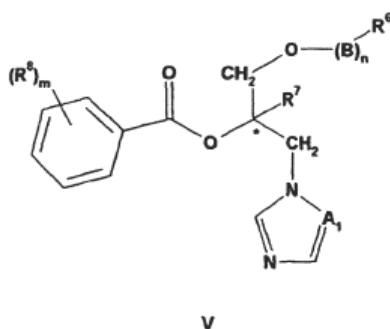
Tal como se discute anteriormente, grupos R, R¹, R², W, W', Z, Z'; R³, R⁴ y R⁵ están opcionalmente sustituidos. Un grupo R, R¹, R², W, W', Z, Z'; R³, R⁴ y R⁵ "sustituido" u otro sustituyente puede sustituirse por otro que no sea hidrógeno en una o más posiciones disponibles, típicamente 1 a 3 o 4 posiciones, por uno o más grupos adecuados tales como los descritos en la presente. Grupos adecuados que pueden estar presentes en un grupo R, R¹, R², W, W', Z, Z'; R³, R⁴ y R⁵ "sustituido" u otro sustituyente incluyen por ejemplo halógeno tal como fluoro, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; un grupo alcanoilo C₁₋₆ tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono; grupos alquenoilo y alquinilo que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a 12 carbono, o 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxi; grupos alquiltio que tienen uno o más enlaces de tioéter y de 1 a 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que tienen uno o más sulfinilo enlaces y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que tienen uno o más sulfonilo enlaces y de 1 a 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo que tienen uno o más N átomos y de 1 a 12 átomos de carbono, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos; aralquilo que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a 18 átomos del anillo de carbono, siendo bencilo un grupo preferido; aralcoxi que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a 18 átomos del anillo de carbono, siendo O-bencilo un grupo preferido; o un grupo heteroaromático o heteroalíclico que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con 3 a 8 miembros por anillo y uno o más átomos de N, O o S, por ejemplo coumarinilo, quinolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo.

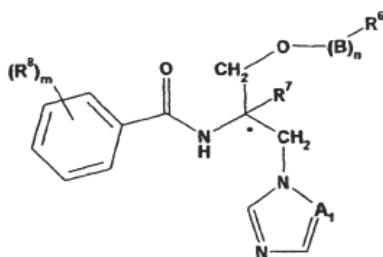
Sustituyentes de anillo preferidos de grupos carbocíclicos o heteroaromáticos de compuestos de la invención incluyen hidroxilo; halógeno (F, Cl, Br y I); azido; nitro; alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a aproximadamente 12 carbonos tales como metilo, etilo, propilo y butilo y grupos ramificados tales como isopropilo, sec-butilo y terc-butilo e incluyendo alquilo halogenado, particularmente fluoro-alquilo que tiene 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; opcionalmente sustituido alcoxi que tiene 1 a aproximadamente 12 carbonos tales como metoxi, etoxi, propoxi y butoxi e incluyendo halogenado alcoxi; opcionalmente sustituido alquiltio que tiene 1 a aproximadamente 6 carbonos tales como metiltio y etiltio; opcionalmente sustituido alquilsulfinilo que tiene 1 a aproximadamente 6 carbonos tales como metilsulfinilo

(-S(O)CH₃) y etilsulfinilo (-S(O)CH₂CH₃); opcionalmente sustituido alquilsulfonilo que tiene 1 a aproximadamente 6 carbonos tales como metilsulfonilo (-S(O)₂CH₃) y etilsulfonilo

(-S(O)₂CH₂CH₃); carboxi (-COOH) y alcanoilo tal como alcanoilo que tiene uno o más grupos ceto y 1 a aproximadamente 12 carbonos tales como formilo (-C(=O)H), acetilo y similares.

Una realización más particularmente preferida de la invención incluye ésteres y amidas de las siguientes Fórmulas V y VI:





VI

en donde A^1 es N o CR^9 y R^9 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o halógeno;

B es $-C(O)-$;

5 R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente ramificado, preferiblemente metilo, cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, preferiblemente ciclopropilmetilo, heterocicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, por ejemplo tetrahidropirano, arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo, yodofenilo, fluorofenilo, acetilamino fenilo, nitrofenilo, t-bu fenilo, cianofenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo piridinilo, cianopiridinilo, nitropiridinilo;

R^7 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, preferiblemente H o metilo;

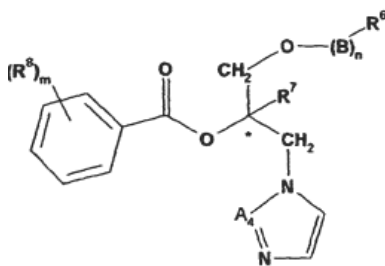
10 R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, preferiblemente, CF_3 , alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, por ejemplo metiloxi o halógeno, por ejemplo I, Br, Cl;

n es 0 o 1;

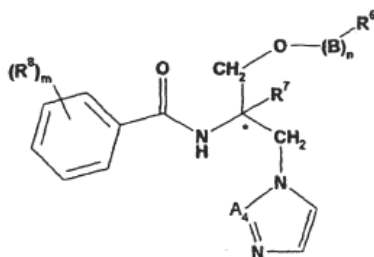
m es 1 o 2;

15 Una realización preferida de la invención son triazoles de fórmula V en donde A^1 es N; R^6 es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, preferiblemente H; R^8 está al menos en la posición para en el anillo fenilo al que está unido y es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

Una realización más particularmente preferida de la invención incluye ésteres y amidas de las siguientes Fórmulas VII y VIII:



VII



VIII

en donde A^4 es CR^9 y R^9 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente ramificado, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido o halógeno;

B es -C(O)-;

R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente ramificado, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 R⁷ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁸ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o halógeno;

n es 0 o 1;

m es 1 o 2;

10 Una realización más preferida de la invención incluye imidazoles de las Fórmulas VII y VIII en donde A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente ramificado, arilo opcionalmente sustituido o halógeno; B es -C(O)-; R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente ramificado, preferiblemente metilo, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente ciclopropilmetilo, heterocicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo tetrahidropirano, arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo fenilo, yodofenilo, fluorofenilo, acetilamino fenilo, nitrofenilo, t-bu fenilo, cianofenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo piridinilo, cianopiridinilo, nitropiridinilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente H o metilo; R⁸ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente, CF₃, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo metiloxi o halógeno, por ejemplo I, Br, Cl; n es 0 o 1; m es 1 o 2;

15 Una realización particularmente preferida de la invención son imidazoles de fórmula VII en donde A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido preferiblemente metilo o halógeno, preferiblemente Cl, más preferiblemente H; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente piridinilo sustituido en donde el anillo de arilo y heteroarilo preferiblemente se sustituyen por un grupo que se selecciona de H, halógeno, por ejemplo I o F, NO₂, t-bu, NH-C(O)CH₃, ciano; R⁷ es H; n es 0 o 1; m es 1 o 2;

20 Una realización particularmente preferida de la invención son imidazoles de fórmula VII en donde A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido preferiblemente metilo o halógeno, preferiblemente Cl, más preferiblemente H; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente piridinilo sustituido en donde el anillo de arilo y heteroarilo preferiblemente se sustituyen por un grupo que se selecciona de H, halógeno, por ejemplo I o F, NO₂, t-bu, NH-C(O)CH₃, ciano; R⁷ es H; n es 0; m es 1 o 2;

25 Otra realización particularmente preferida de la invención son imidazoles de fórmula VIII en donde A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente metilo o halógeno, preferiblemente Cl; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente opcionalmente piridinilo sustituido; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente H o metilo; R⁸ está al menos en la posición para en el anillo fenilo al que está unido y es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente CF₃, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente metoxi o halógeno, preferiblemente Br, I, Cl, más preferiblemente I; n es 0 o 1; m es 1 o 2;

30 Otra realización particularmente preferida de la invención son imidazoles de fórmula VIII en donde A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido preferiblemente metilo o halógeno, preferiblemente Cl, más preferiblemente H; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente piridinilo sustituido en donde el anillo de arilo y heteroarilo preferiblemente se sustituyen por un grupo que se selecciona entre H, halógeno, preferiblemente I, F, NO₂, t-bu, NH-C(O)CH₃, ciano; R⁷ es H; n es 0; m es 1 o 2.

35 Debe entenderse que grupos sustituyentes alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo y aminoalquilo descritos anteriormente incluyen grupos en donde un heteroátomo está directamente enlazado a un sistema de anillos tales como un grupo arilo carbocíclico o grupo heteroaromático o grupo heteroalíclico incluyendo un grupo pirrol, pirazol, imidazol, triazol y/o tetrazol N-sustituido, así como grupos en donde un heteroátomo del grupo está separado de dicho sistema de anillos mediante un enlace de alquileo, por ejemplo de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono.

40 "Alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

"Cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a anillos carbocíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y similares.

"Heterocicloalquilo C₃-C₆" se refiere a anillos saturados o parcialmente insaturados que tienen 3 a 6 átomos de carbono y conteniendo al menos un heteroátomo que se selecciona de N, S y O. Ejemplos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo,

piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y similares.

"Cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente de cicloalquilo C₃-C₆, tal como, por ejemplo metil-ciclopropano, etil-ciclohexano y similares.

5 "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo naftilo). Ejemplos de ariilo incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico heteroaromático, o bicíclico o tricíclico heteroaromático de anillo fusionado. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, piridinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxa-zolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, pthalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naphthyridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituido y similares.

15 "Exceso enantiomérico" (ee) se refiere al exceso porcentual del enantiómero con relación al racemato en una mezcla de un enantiómero (R o S) puro y un racemato (RS) tal como se define a continuación.

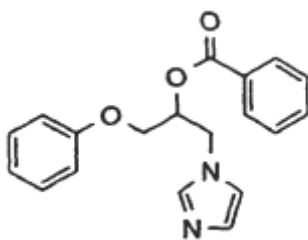
$$ee = 100\% \times (|R - S|) / (R+S) = [\%R - \%S]$$

20 en donde R representa el número de moles del enantiómero R en la muestra y S representa el número de moles del enantiómero S en la muestra y |R - S| representa el Valor Absoluto de la diferencia entre R y S. Los compuestos de la invención pueden obtenerse en un "Exceso enantiomérico" mediante una síntesis que comprende un paso enantioselectivo o pueden aislarse mediante por ejemplo, cristalización o HPLC quiral.

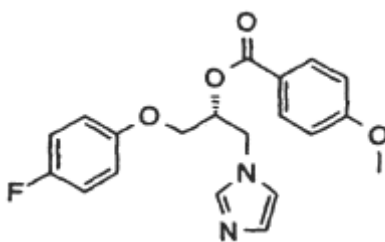
25 Una realización particularmente preferida incluye compuestos de la invención en un exceso enantiomérico del enantiómero R, de al menos, o aproximadamente, 50, 70, 80 o 90%, aumentando el grado de preferencia con el aumento del ee del enantiómero R.

En ausencia de una síntesis enantiomérica, comúnmente se obtienen productos racémicos que también tienen, sin embargo, la actividad inventiva descrita como inhibidores MEK-1 y/o ERK-2.

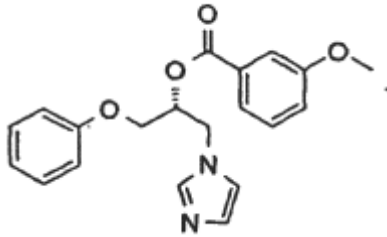
30 Específicamente los compuestos preferidos de la invención incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y estereoisómeros ópticamente activos (mezclas enantioméricamente enriquecidas) de dichos compuestos. A continuación figura el nombre del compuesto y, en muchos casos, la estructura química del compuesto se describe directamente antes del nombre del compuesto, mostrando un estereoisómero preferido en algunas estructuras.



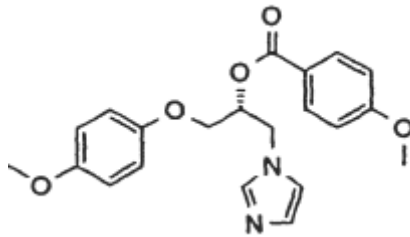
éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico;



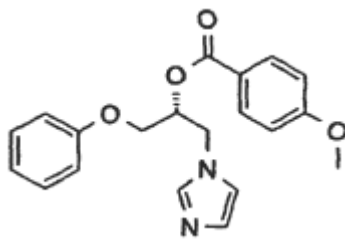
35 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxi)-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico;



éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 3-metoxi-benzoico;

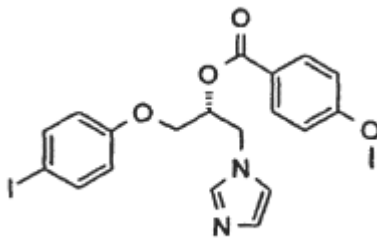


éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-metoxi fenoxi)-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico;

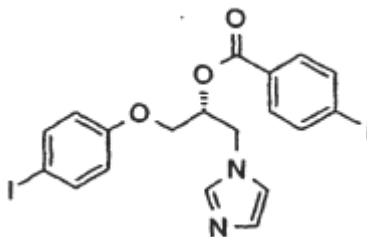


5

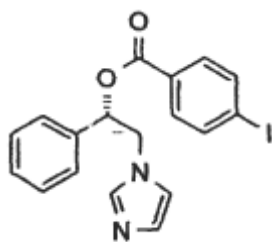
éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido (*R*) 4-metoxi-benzoico;



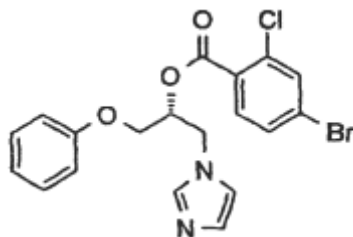
éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico;



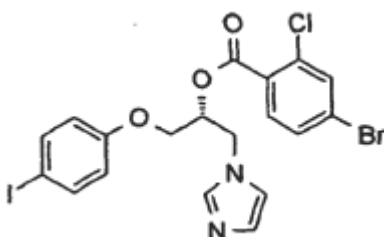
10 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodo fenoxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;



éster 2-imidazol-1-il-1-1-fenil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico

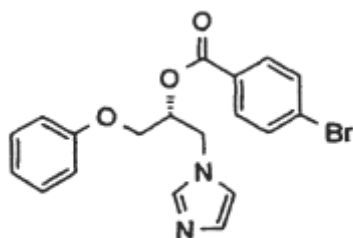


éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico;

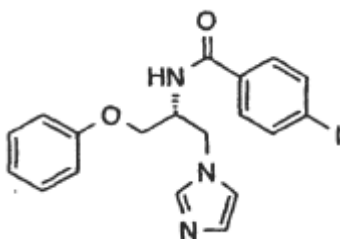


5

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etílico de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico;



éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-bromo-benzoico;



10 N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-trifluorometil-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico;

- N-(1-imidazol-1-il metil-2-fenoxi-etil)-4-metoxi-benzamida;
éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoaril-etílico de ácido 4-fluoro-benzoico;
- 5 N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-fenoxi-etil]-N-metil-4-yodo-benzamida;
N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluorofenoxi-etil)]-N-metil-4-yodo-benzamida;
éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
éster 2-(4-acetilamino-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-l-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
- 10 N-[2-(4-terc-Butil-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
éster 2-imidazol-1-il-1-(3-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
éster 2-imidazol-1-il-1-(2-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
éster 1-(4-nitrobenzoiloximetil)-2-imidazol-1-il-1-metil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
éster 2-imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
- 15 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-metoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
éster 1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-1-etil]-4-yodo-benzamida;
éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(piridin-3-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 2,4-dicloro-benzoico (Isómero R);
- 20 éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
2-Cloro-N-[2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
éster 1-ciclopropilmetoximetil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 2-cloro-4-yodo-benzoico (Isómero R);
- 25 N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-3-yodo-benzamida;
N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
2-Cloro-N-[2-imidazol-1-il-1-(piridin-3-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
N-[2-Imidazol-1-il-1-(piridin-3-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
- 30 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-(2-fenil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida;
N-[2-Imidazol-1-il-1-(3-nitro-piridin-2-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
N-[2-Imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
N-[1-(3-Ciano-piridin-2-iloximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
- 35 N-[1-(5-Ciano-piridin-2-iloximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
N-[1-(4-Ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
N-[1-(4-Ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-4-yodo-benzamida; y N-[1-(2-Difluorometil-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-

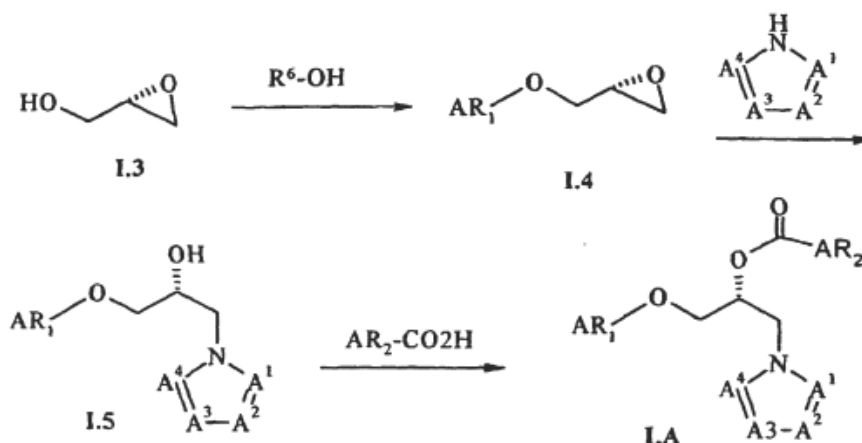
fluoro-fenoxi)-etil)-4-yodo-benzamida.

Los compuestos de la invención pueden prepararse fácilmente. Por ejemplo, el heterociclo de nitrógeno base, es decir, pirrol, pirazol, imidazol o triazol opcionalmente sustituido, puede hacerse reaccionar con un reactivo electrofílico, tal como un oxirano sustituido. El producto de reacción resultante, por ejemplo un imidazol sustituido por alcohol, puede funcionalizarse adicionalmente según se desee. Por ejemplo, el hidroxilo del heterociclo de nitrógeno sustituido por alcohol puede hacerse reaccionar adicionalmente, por ejemplo, hacerse reaccionar con un ácido benzoico opcionalmente sustituido para proporcionar un éster de arilo carbocíclico. De forma alternativa, el hidroxilo puede someterse a una reacción de sustitución, por ejemplo, mediante reacción con una azida (tal como a través de un mesilato, tosilato, etc.), que luego puede reducirse a una amina y hacerse reaccionar con un ácido de arilo carbocíclico opcionalmente sustituido tal como ácido benzoico opcionalmente sustituido para proporcionar una amida.

La sustitución del reactivo de oxirano puede proporcionar grupos sustituyentes R^1 , W y R^3 tal como se definen en la fórmula anterior. La funcionalización del grupo hidroxilo proporcionada tras la abertura del anillo de oxirano puede proporcionar grupos R^2 , W' , Z , X y R^4 tal como se definen en la fórmula anterior.

Una secuencia sintética preferida se muestra en el Esquema I a continuación, en donde la formación del arilo carbocíclico o éter de heteroarilo glicídilo 1.4 se lleva a cabo de forma adecuada por medio de reacción de Mitsunobu del fenol apropiadamente sustituido con glicidol 1.3, que es luego tratado con imidazol o un heterociclo de nitrógeno nucleofílico deseado (pirazol, imidazol, triazol o un tetrazol) para obtener un alcohol secundario (R)-1.5 con posterior esterificación con ácido carboxílico de arilo. Este último paso de esterificación puede llevarse a cabo en presencia de 1,3-diciclohexilhexil carbodiimida (DCC) u otros agentes de acoplamiento similares.

Esquema I



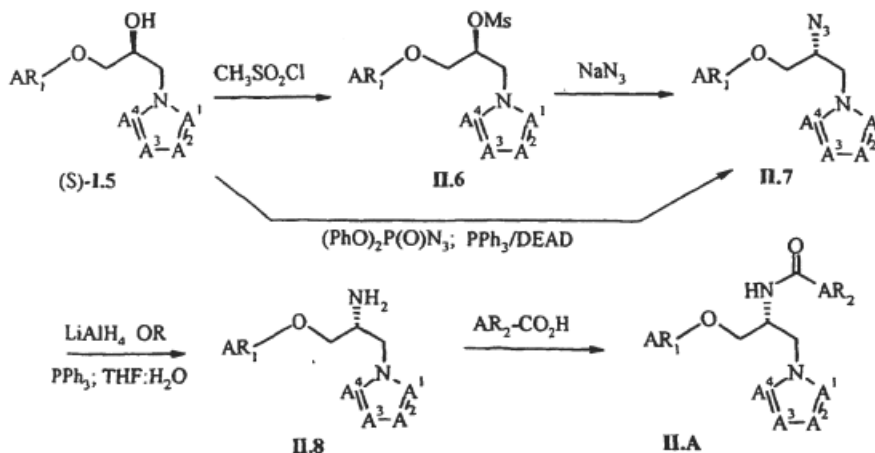
Ariloxi etil benzamidas de compuestos de la invención de fórmula I.A., es decir, de fórmula III en donde AR_1 es R^4 , AR_2 es R^3 , q es 1 y k es 0 o de fórmula V en donde AR_1 es R^6 , AR_2 es $-Phe(R^8)_m$, R^7 es H y n es 0, pueden prepararse de forma adecuada mediante varias vías diferentes del alcohol secundario intermediario 1.5.

Como se ilustra en general en el Esquema II a continuación, un método implica convertir el alcohol (S)-1.5 en azida II.7 mediante reacción de sustitución nucleofílica de azida de difenilfosforilo con alcohol en presencia de trifenilfosfina (PPh_3) y dietilazodicarboxilato (DEAD). La misma azida también puede obtenerse en dos pasos convirtiendo primero el alcohol en un grupo saliente adecuado tal como mesilato, tosilato o haluro con posterior sustitución nucleofílica con azida de sodio en un disolvente polar aprótico. La reducción de la azida en amina II.8 se logra mediante un reactivo de hidruro o trifenilfosfina, con posterior acoplamiento con un ácido carboxílico para proporcionar el producto de amida final.

Adicionalmente, el compuesto II.6 con carbono activado (por ejemplo éster de sulfonilo como se muestra) puede convertirse en una amina II.8.

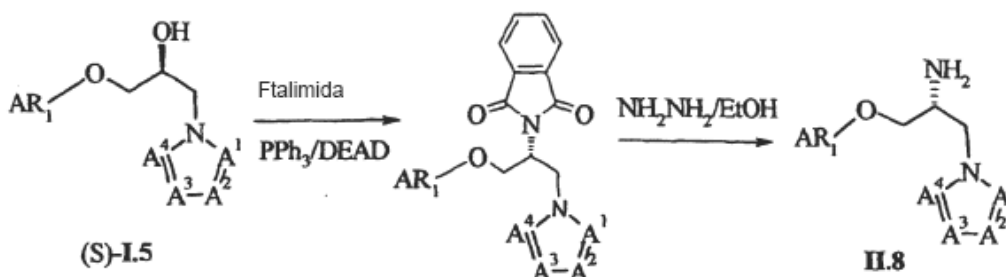
La amina II.8 puede funcionalizarse adicionalmente según se desee, por ejemplo, hacerse reaccionar con un ácido para proporcionar la amida correspondiente de fórmula II.A, es decir, de fórmula IV en donde AR_1 es R^4 , AR_2 es R^3 , R^5 es R, q es 1 y k es 0 o de fórmula VI en donde AR_1 es R^6 , AR_2 es $-Phe(R^8)_m$, R^7 es H y n es 0 como se ilustra en general en el siguiente Esquema II.

Esquema II



5 Como se muestra en el Esquema III a continuación, el intermediario de amina II.8 también puede obtenerse de (S)-I.5 mediante tratamiento del alcohol con cantidades equimolares de ftalimida, Ph_3P y dietil azodicarboxilato a temperatura ambiente con posterior hidrólisis de la ftalimida mediante calentamiento con hidrazina en una reacción de intercambio.

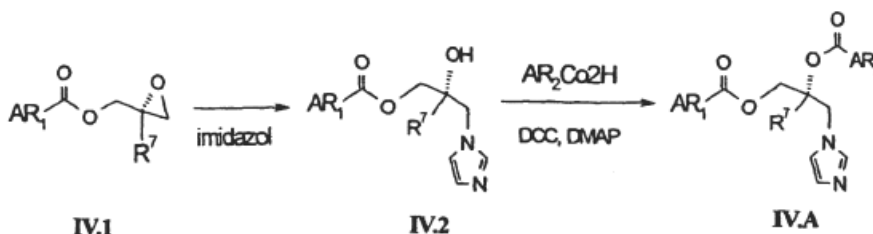
Esquema III



10 En las reacciones de los Esquemas anteriores, el producto puede aislarse de forma adecuada quitando el disolvente mediante evaporación a presión reducida y purificarse adicionalmente, en caso de que sea necesario, mediante métodos estándar tales como cromatografía, cristalización o destilación.

15 Los derivados de bi-éster de compuestos de la invención de fórmula IV.A., es decir, de fórmula V, en donde AR_1 es -Phe (R^8)_m, AR_2 es R^6 , R^7 es H o alquilo y n es 1 puede prepararse de manera adecuada a partir del alcohol secundario intermediario IV.2, que a su vez puede obtenerse mediante abertura de epóxido mediada por imidazol de ésteres de arilo IV.1 disponibles comercialmente tales como benzoato, 4-nitro benzoato, 4-*t*-butil benzoato, etc.

Esquema IV



Los distintos grupos sustituyentes que se muestran en los Esquemas I a IV anteriores tienen el mismo significado que los grupos correspondientes especificados en las Fórmulas anteriores.

20 Síntesis específicamente preferidas de compuestos de la invención se detallan en los ejemplos que siguen.

Tal como se describe anteriormente, los compuestos preferidos de la invención exhiben buena actividad en un ensayo de inhibición de MEK-1 in Vitro estándar. Las referencias en la presente a "ensayo de inhibición de MEK-1 estándar" se

refieren al protocolo tal como se define en el Ejemplo 38 que se describe más adelante. Compuestos generalmente preferidos de la invención exhiben inhibición de dosis única de MEK-1 en dicho ensayo de menos de aproximadamente 5.000 (nM), más preferiblemente menos de aproximadamente 2.000 (nM), incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 1000 o 500 (nM), incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 100 (nM), incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 50, 20 o 10 (nM), en dicho ensayo de inhibición de MEK-1 estándar como se ejemplifica mediante el Ejemplo 38 a continuación.

Como se indica anteriormente, se describen en la presente usos para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por MEK-1 y/o ERK-2 o asociados a las mismas.

Los compuestos de la invención serán útiles en una variedad de cánceres. Específicamente, los cánceres causados por cambios moleculares que finalmente resultan en señalización de MEK-ERK desregulada serán inhibidos por los compuestos descritos. De esta forma, los cánceres causados por las mutaciones de activación de Raf (ejemplos incluyen, a modo no taxativo, cáncer de NSCL, cáncer pancreático, cáncer de ovario y melanoma maligno), de Ras (ejemplos incluyen, a modo no taxativo, cáncer NSCL, cáncer pancreático, cáncer de colon, carcinoma de mama, cáncer de ovario, endometrial, cáncer de vejiga, melanoma maligno, seminomas y cánceres de tiroides) se inhiben mediante los compuestos de la presente invención. Un grupo importante adicional de diversos cánceres que responden a los compuestos de la presente invención, y son inhibidos por los mismos, son todos los cánceres causados por mutaciones de activación en proteínas tirosina quinasas receptoras y no receptoras, que se señalizan a través de la vía de señalización de MEK-ERK. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, cáncer de NSCL, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, cáncer endometrial, leucemias mieloides y linfocíticas, cánceres gástricos y linfomas.

Los usos terapéuticos descritos en la presente incluyen el tratamiento de malignidades, incluidos tumores sólidos y cánceres diseminados. Ejemplos de tumores que pueden tratarse como se describe en la presente incluyen por ejemplo cánceres de pulmón, próstata, mama, hígado, colon, mama, riñón, páncreas, cerebro, piel incluido melanoma maligno, testículos u ovarios, o leucemias e incluyendo en particular trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple, melanoma metastásico y melanoma maligno, y sarcoma de Kaposi, así como los tipos y clases celulares indicados en los ejemplos que siguen. En efecto, los compuestos de la invención son compuestos antiproliferativos efectivos contra una amplia gama de células tumorales, como se muestra por medio de los resultados indicados en los Ejemplos 40 a 42 a continuación.

Los usos terapéuticos descritos en la presente también incluyen el tratamiento de inflamación y choque séptico. El tratamiento del dolor, incluido dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico también se describe en la presente. El tratamiento de sujetos (femeninos) que sufren o son susceptibles de sufrir trabajo de parto prematuro también se describe en la presente mediante administración de uno o más compuestos de la invención. También se describe en la presente el tratamiento de infertilidad en mamíferos, incluida la disfunción eréctil en machos.

Como se divulga anteriormente, los compuestos de la invención también son útiles para tratar enfermedades y trastornos autoinmunes (esclerosis múltiple), trastornos óseos destructivos (por ejemplo, osteoporosis), infecciones bacterianas, alergias, trastornos angiogénicos, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afecciones asociadas con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica; enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, neovascularización ocular, hemangiomas infantiles, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o enfermedades/trastornos de pérdida de peso incluida caquexia debido a cáncer o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

Se describen en la presente usos que generalmente comprenden la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la invención a un sujeto incluido un mamífero, tal como un primate, especialmente un humano, que necesita dicho tratamiento.

Los compuestos de la invención serán útiles en una variedad de trastornos inflamatorios. Se ha establecido en informes recientes (Yiao, Yi Qun, et al, Journal of Biological Chemistry, Vol 277 No. 17, pp14884-14893, 2002 y Rutault, K., et al, Journal of Biological Chemistry Vol 276 No 9, páginas 6666-6674, 2001) que la liberación de citoquinas proinflamatorias, PGE2, COX2 y otras moléculas en respuesta a estímulos incluido, a modo no taxativo, LPS, colágeno, traumatismo, neuropéptidos, péptidos vasoactivos, etc., es dependiente de MEK-ERK. Por lo tanto, los trastornos agudos y crónicos serán susceptibles al tratamiento con los compuestos de la invención. Estos incluyen, a modo no taxativo, artritis reumatoide, eczemas tópicos y trastornos inflamatorios tópicos/locales, enfermedades intestinales inflamatorias, eosinofilia inducida por antígenos/agentes irritantes, choque séptico, glomerulonefritis crónica, asma, enfermedad de injerto versus huésped y rechazo al trasplante.

Candidatos típicos para el tratamiento de acuerdo con los usos como se describen en la presente son personas que sufren o que se sospecha que sufren de cualquiera de los trastornos o enfermedades anteriores o tal como una hembra que sufre o es susceptible de sufrir trabajo de parto prematuro, o un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir un trastorno inflamatorio, o que se somete a un procedimiento de trasplante tal como un injerto de piel o un trasplante de órgano, por ejemplo, pulmón, corazón, riñón y similares.

Los compuestos de la invención también serán útiles para tratar mamíferos que sufren o se sospecha que sufren infertilidad. Ver el Merck Manual, vol. 2, páginas 12-17 (16ta ed.) para identificación de pacientes que sufren o se sospecha que sufren infertilidad, que en el caso de los humanos puede incluir la falla para concebir en un año de relaciones sexuales sin protección.

5 Dichos usos de tratamiento, como se describen en la presente, pueden ser particularmente beneficiosos para mamíferos hembra que sufren un trastorno ovulatorio. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden administrarse a hembras que se someten a tratamientos de reproducción asistida tales como fertilización in vitro, por ejemplo para estimular el desarrollo y maduración folicular. Ver, por ejemplo, los resultados del Ejemplo 43 a continuación, en donde la producción de la hormona que estimula los folículos es mejorada mediante la administración de un compuesto de la invención.

Para dicho tratamiento de infertilidad y trastornos relacionados, puede ser preferible administrar un compuesto de la invención en combinación con la hormona de estimulación folicular (FSH) o la hormona luteinizante (LH) para uso simultáneo, secuencial o separado.

15 Tal como se describe anteriormente, en la presente se describen usos terapéuticos para el tratamiento de una afección relacionada con isquemia, tal como asociada con accidente cerebrovascular, ataque al corazón, traumatismo cerebral o de la médula espinal y otras lesiones de cabeza o columna, hipoxia, hipoglicemia. Las terapias descritas en la presente son particularmente útiles para el tratamiento de la isquemia cerebral.

Los sujetos típicos para tratamiento mediante dichos métodos incluyen por ejemplo sujetos que sufren, han sufrido o son susceptibles de sufrir un ataque al corazón o accidente cerebrovascular, déficits neurológicos asociados con paro cardíaco u otro incidente y pacientes que se someten a una cirugía importante en donde la isquemia cerebral es una potencial complicación. Por ejemplo, uno o más compuestos de la invención a un paciente que se somete a cirugía u otro procedimiento en donde la isquemia cerebral o de médula espinal es un riesgo potencial. Por ejemplo, la endarterectomía de carótida es un procedimiento quirúrgico empleado para corregir la aterosclerosis de las arterias carótidas. Los riesgos principales asociados con el procedimiento incluyen embolización intraoperatoria y el peligro de hipertensión en el cerebro tras un aumento del flujo de sangre cerebral, que puede resultar en aneurisma o hemorragia. De esta forma, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la presente invención podría administrarse de forma pre-operatoria o peri-operatoria para reducir los riesgos asociados con la endarterectomía de carótida u otros déficits neurológicos post-quirúrgicos. Los usos descritos en la presente también pueden emplearse para tratamiento y/o profilaxis contra déficits neurológicos que resulten de, por ejemplo, cirugía de bypass de arteria coronaria con injerto y cirugía de reemplazo de válvula aórtica u otro procedimiento que implique la circulación extracorpórea. Dichos usos comprenderán administrar a un paciente que se somete a dichos procedimientos quirúrgicos una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la invención, típicamente de manera pre-operatoria o peri-operatoria.

Los usos de los tratamiento descritos en la presente también serán útiles para el tratamiento de mamíferos que no sean humanos, incluidas aplicaciones veterinarias tales como para tratar caballos y ganado, por ejemplo, ganado vacuno, ovejas, cabras, cerdos y similares y mascotas tales como perros y gatos.

Para aplicaciones de diagnóstico o investigación, una amplia variedad de mamíferos serán sujetos adecuados incluidos roedores (por ejemplo, ratones, ratas, hámsters), conejos, primates y cerdos tales como cerdos consanguíneos y similares. Adicionalmente, también serán adecuados para su uso en aplicaciones in vitro tales como aplicaciones de diagnóstico in vitro e investigación, fluidos corporales (por ejemplo, sangre, plasma, suero, fluido intersticial celular, saliva, heces y orina) y muestras de células y tejidos de los sujetos anteriores.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de manera singular (es decir, un solo agente terapéutico de un régimen) para tratar o prevenir enfermedades y afecciones tal como se divulga en la presente.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse como una formulación de "cóctel", es decir, la administración coordinada de uno o más compuestos de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, uno o más compuestos de la invención pueden administrarse en coordinación con un régimen de un agente de alivio del dolor o un agente anti-inflamatorio, o un agente para la fertilidad conocido tal como FSH y/o LH como se describió anteriormente.

En ciertos aspectos preferidos de la invención, particularmente aspectos de composiciones de la invención, menos preferidos y, por tanto, excluidos de dichos aspectos preferidos, particularmente aspectos de composiciones, se encuentran ciertos compuestos a base de éster que tienen sustitución de imidazol y/o fenoxi, particularmente los siguientes tres compuestos presentes en mezclas racémicas: éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico, éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico y éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico. Por lo tanto, dichos compuestos menos preferidos, particularmente presentes en mezclas racémicas, son excluidos de ciertos aspectos preferidos de la invención, particularmente ciertos aspectos de composiciones preferidos de la invención. Mezclas enantioméricamente enriquecidas de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico, éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico y éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico pueden ser más preferidas.

Se cree que todos los compuestos de Fórmula II son novedosos, con la excepción de los racematos de éster 1-imidazol-

1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico, éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico y éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico, que no han sido sugeridos para usos farmacéuticos o terapéuticos.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante una variedad de vías tales como oralmente o mediante inyección, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa, o tópicamente tal como transdérmicamente, vaginalmente y similares. Los compuestos de la invención pueden administrarse de forma adecuada a un sujeto en forma protonada y soluble en agua, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, clorhidrato, sulfato, hemi-sulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, citrato, maleato, mesilato, etc. Si el compuesto tiene un grupo ácido, por ejemplo, un grupo carboxi, pueden prepararse sales adicionales de base. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20a Edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

15 Los compuestos de la invención pueden emplearse, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, tal como se describió anteriormente, como una composición farmacéutica mezclada con un excipiente convencional, es decir, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables para aplicación oral, parenteral, enteral o tópica que no reaccionan adversamente con los compuestos activos y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen a modo no taxativo agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido salicílico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácido graso, ésteres de ácido graso petroetral, hidroximetil-celulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, soluciones amortiguadoras, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan adversamente con los compuestos activos.

25 Composiciones farmacéuticas de la invención incluyen un compuesto de la invención envasado junto con instrucciones (escritas) para uso terapéutico del compuesto para tratar, por ejemplo cáncer, inflamación, dolor crónico, infertilidad, trabajo de parto prematuro u otra enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 y/o ERK-2 o mediado por las mismas.

30 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención pueden formularse, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires y similares. Típicamente adecuados son comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o aglutinante portador de carbohidratos o similares, siendo el portador preferiblemente lactosa y/o almidón de maíz y/o almidón de papa. Puede usarse un jarabe, elixir o similar en donde se emplea un vehículo edulcorado. Pueden formularse composiciones de liberación sostenida incluidas aquellas en las que el componente activo es protegido con recubrimientos diferencialmente degradables, por ejemplo, mediante microencapsulación, recubrimientos múltiples, etc.

35 Para aplicación parenteral, por ejemplo, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, son particularmente adecuadas soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas así como suspensiones, emulsiones o implantes, incluidos supositorios. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes.

40 Se apreciará que las cantidades preferidas reales de compuestos activos usados en una terapia dada variarán de acuerdo con el compuesto específico que se utiliza, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, el sitio particular de administración, etc. Las tasas de administración óptimas para un protocolo dado de administración pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica usando pruebas de determinación de dosificación convencionales realizadas con respecto a los lineamientos anteriores. Ver también *Remington's Pharmaceutical Sciences*, *supra*. En general, una dosis efectiva adecuada de uno o más compuestos de la invención, particularmente cuando se usa el o los compuestos más potentes de la invención, será en el rango de 0,01 a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el rango de 0,01 a 20 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor por día, más preferiblemente en el rango de 0,05 a 4 miligramos por kilogramo en peso corporal del receptor por día. La dosis deseada se administra de forma adecuada una vez por día, o varias sub-dosis, por ejemplo 2 a 4 sub-dosis, se administran a intervalos apropiados a lo largo del día u otro esquema apropiado. Dichas sub-dosis pueden administrarse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen de 0,05 a 10 miligramos del o los compuestos de la invención, por dosificación unitaria.

50 Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como racematos. Los racematos son en sí mismos útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades y afecciones. Los compuestos de la invención también pueden prepararse como mezclas enantioméricamente enriquecidas mediante abordajes sintéticos quirales, como se conocen y se divulgan en, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*, (4ta ed. John Wiley) y J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands en Asymmetric Synthesis* (1995 Wiley-Interscience). De forma alternativa, enantiómeros puros o mezclas enantioméricamente enriquecidas pueden aislarse sometiendo racematos o mezclas a técnicas de separación quiral tales como cristalización con un contraión enantiomérico o cromatografía quiral, u otros abordajes, tal como se divulga, por ejemplo, en March, *Advanced Organic Chemistry*.

Descripción de la figura:

Figura 1: presenta el efecto del Ejemplo 30 tanto en el crecimiento (Figura 1.A) de los tumores inducidos en ratones CDF1 con células C26 de carcinoma de colon de murino como en la pérdida de peso corporal inducida por tumor (Figura 1.B). El Día 8 corresponde a la fecha de inyección del compuesto de la invención, es decir, 8 días después de la inyección de las células C26 (Protocolo en el Ejemplo 45).

Triángulos: Grupo tratado con Ejemplo 30 a 50 mg/kg vía oral dos veces al día.

Cuadrados: Grupo tratado con Ejemplo 30 a 1000 mg/kg vía oral dos veces al día.

Círculos vacíos: Grupo testigo tratado con NP3S (5% N-metilpirrolidona / 30% PEG400 / 25% PEG200 / 20% Propilenglicol en Solución salina) vía oral dos veces al día.

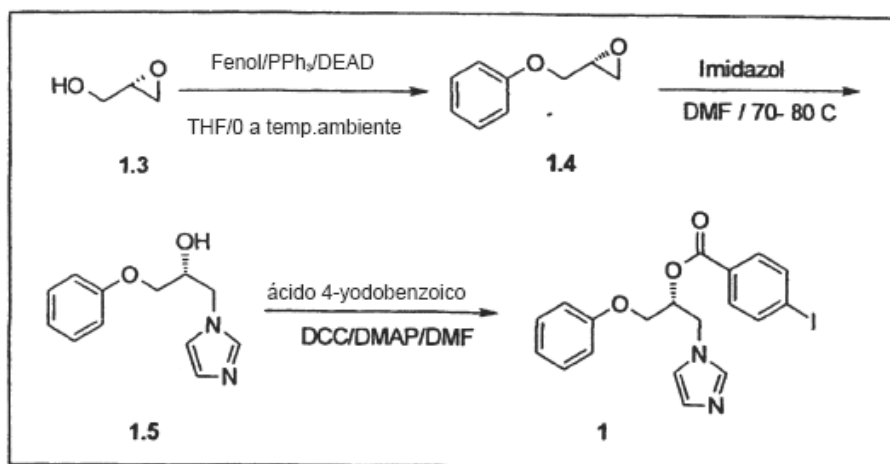
10 Importancia estadística representada como (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; y (***) $p < 0,001$.

EJEMPLOS 1-37: Síntesis de compuestos de la invención.

Síntesis de compuestos de la invención que tienen un sustituyente éster.

Ejemplo 1. Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico

El compuesto 1 sustituido por éster (Ejemplo 1) se sintetizó como se muestra en el siguiente Esquema.



15

Parte 1. Síntesis de Intermediario Epóxido 1.4:

Se pesó trifetilfosfina (17,7 g, 67,49 mmol) en un matraz redondo de 500 mL secado en horno y se agregaron mediante jeringa 200 mL de THF anhidro bajo argón. La solución resultante se agitó en un baño de hielo-agua hasta que se disolvió todo el sólido. Se agregó al matraz S-(-)-Glicidol 1.3 (5g, 67,49 mmol) en 30 mL de THF frío y luego se agregó lentamente DEAD (10,63 mL, 67,49 mmol) bajo argón en la mezcla de reacción vigorosamente agitada. El color de la solución de reacción cambió de incoloro a marrón claro durante la adición. Después de 10 minutos, se agregó fenol (5,77g, 61,36 mmol) en 20 mL de THF. La solución resultante se agitó en el baño de hielo-agua durante toda la noche. La completación de la reacción se monitoreó mediante la desaparición de glicidol. La evaporación del THF proporcionó un sólido amarillo claro, que se transfirió directamente a una columna de gel de sílice. El producto deseado 1.4 (aceite amarillo claro, 9,0 g, 60,03 mmol, 97,8%) se eluyó de la columna mediante gradiente de hexano/EtOAc (100% a 50% hexano y 0,2% TEA).

Parte 2: Síntesis de Intermediario Hidróxido 1.5:

El epóxido 1.4 (9,0 g, 60,03 mmol) obtenido en el paso previo se pesó en un matraz redondo de 500 mL y se disolvió en 200 mL de DMF anhidro a temperatura ambiente. Se agregó imidazol (8,4 g, 122,72 mmol) al matraz y la solución resultante se agitó vigorosamente hasta que se disolvió todo el sólido. Luego el matraz se colocó en un baño de aceite a 70°C y la reacción se llevó a cabo durante dos días bajo argón. Después de que se completó la reacción, se evaporó DMF y el material bruto remanente se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar como un sólido blanco (12g, 55,07 mmol, 91,7%). MS (ESI-MS) M+1 =219.

Parte 3: Síntesis de Compuesto 1 (éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico):

35 El hidróxido 1.5 (1g, 4,59 mmol) del paso previo (Parte 2) se pesó en un matraz redondo de 100 mL secado en horno. Luego se agregaron secuencialmente ácido 4-yodobenzoico (1,14g, 4,59 mmol) y 30 mL de DMF anhidro en el matraz

5 bajo argón. La solución resultante se agitó en baño de hielo-agua hasta que se disolvió todo el sólido. Se agregó DCC (solución 1M en THF, 4,59 mmol, 4,59 mL) en la solución clara bien enfriada y después de 10 minutos se agregó DMAP (112mg, 0,92 mmol). La solución resultante se agitó en el baño de hielo-agua durante toda la noche. Se evaporó DMF y el sólido amarillo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna (gradiente de hexano/EtOAc 3:1 a 1:9) para proporcionar el deseado producto final 1 (Ejemplo 1), éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido (R) 4-yodo-benzoico, como un sólido claro amarillento (1,6g, 3,57 mmol, 76%).

MS (ESI-MS) M=1 = 449,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,67 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,28 (t, 2H, J=7,7 Hz), 7,03-6,89 (m, 5H), 5,56 (tt, 1H, J=4,76, 4,76 Hz), 4,46 (dd, 2H, J=11,75, 4,76 Hz), 4,09 (dd, 1H, J= 10,24, 4,76 Hz), 3,98 (dd, 1H, J=10,24, 4,76 Hz).

10 Ejemplos 2-21:

Siguiendo el siguiente procedimiento general para el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes ésteres de la invención.

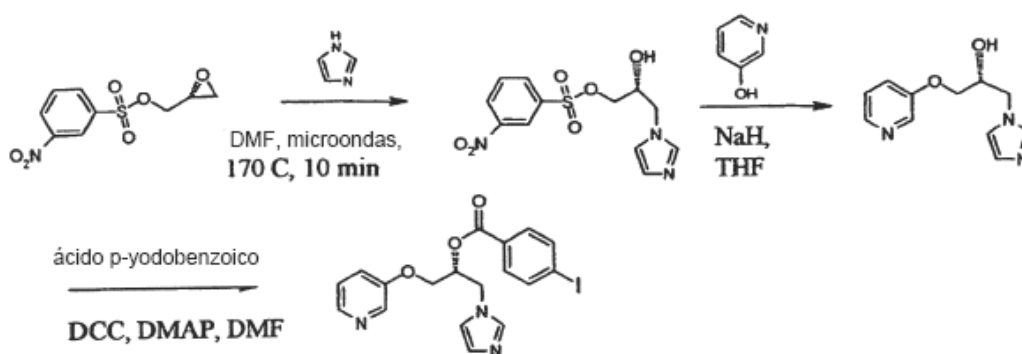
No. de Ejemplo	Compuesto	Masa m/e
2	Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico (racémico)	323,3
3	Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxil-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico (racémico)	371,3
4	Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 3-metoxi-benzoico (racémico)	353,3
5	Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-metoxi fenoxi)-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	383,3
6	Éster (R)-1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	353,1
7	Éster (S)-1-imidazol-1-ilmetil-2-benciloxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	367,1
8	Éster (R)-1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	479,0
9	Éster (R)-1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodo fenoxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	574,9
10	Éster (R)-1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi)-etílico de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico	435,1; 437,0
11	Éster (R)-1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodo fenoxi)-etílico de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico	561,0; 562,9
12	Éster (R)-1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-bromo-benzoico	401,1; 403,1
13	Éster (R)-1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-trifluorometil-benzoico	391,2
14	Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico	357,2
15	Éster 2-(4-acetilamino-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R)	506,2
16	Éster 2-imidazol-1-il-1-(3-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R)	494,0
17	Éster 2-imidazol-1-il-1-(2-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R)	494,0
18	Éster 2-imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R)	494,0
19	Éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 2,4-dicloro-benzoico (Isómero R)	409,2 411,2
20	Éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	474,0
21	Éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R)	488,1

Ejemplos 22-26:

Siguiendo el siguiente procedimiento general para el Esquema I, se prepararon los siguientes ésteres de la invención, comenzando respectivamente con los siguientes materiales:

5 Ejemplo 22: Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(piridin-3-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico

Se calentó (R)-(-)-glicidil-3-nosilato comercialmente disponible con imidazol en un microondas para proporcionar el alcohol secundario. El grupo nosilo se desplaza entonces fácilmente mediante 3-hidroxi piridina aniónica para proporcionar el éter de piridilo. El alcohol alifático secundario se convierte entonces en éster del Ejemplo 22 utilizando metodología estándar. Masa (ESI-MS) M+1 = 450,0

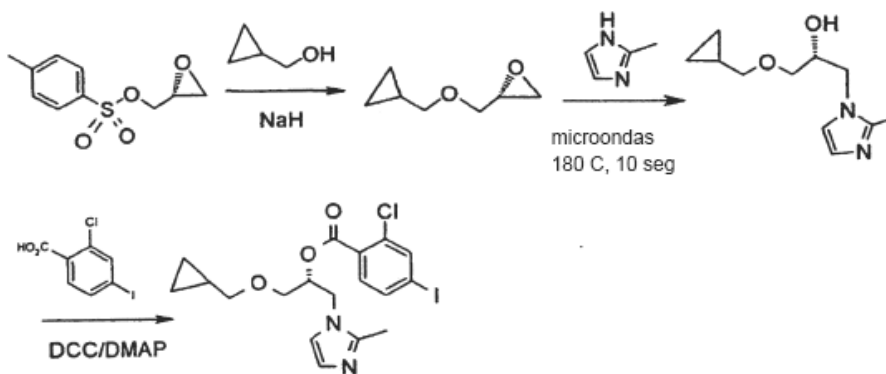


Ej 22

10

Ejemplo 23: Éster 1-ciclopropilmetoximetil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 2-cloro-4-yodo-benzoico:

Se trató (R)-(-)-glicidil tosilato comercialmente disponible con hidroximetil ciclopropano en presencia de una base. El intermediario epóxido resultante se calentó con 2-metil imidazol para proporcionar el alcohol secundario, que luego se convirtió en el derivado de éster 4-yodobenzoato del Ejemplo 23. Masa (ESI-MS) M+1 = 475,2



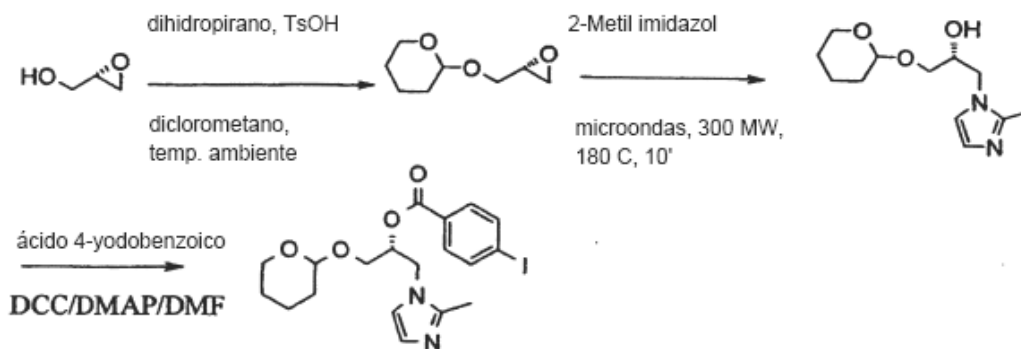
Ej 23

15

Ejemplo 24: Éster 1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico:

Se sometió (S)-(-)-glicidol comercialmente disponible a reflujo con dihidropirano en presencia de ácido p-toluenosulfónico para obtener el derivado de THP protegido. Esto se calentó con 2-metil imidazol para proporcionar el alcohol secundario, que luego se convirtió en el derivado de éster 4-yodobenzoato del Ejemplo 24. Masa (ESI-MS) M+1 = 471,9

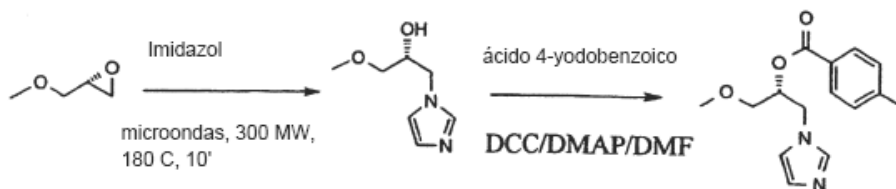
20



Ej 24

Ejemplo 25: Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-metoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico :

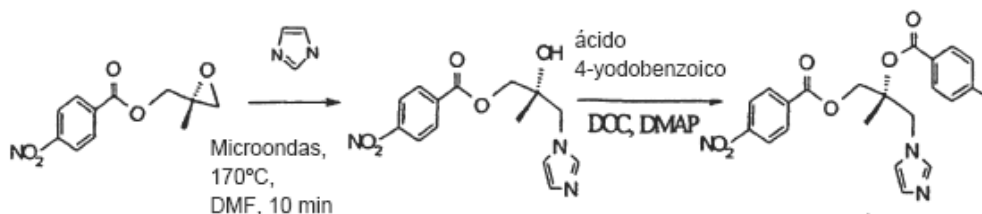
Se calentó éter de (R)-(-)-metil glicidilo comercialmente disponible con imidazol para proporcionar el alcohol secundario, que luego se hizo reaccionar con ácido 4-yodo benzoico en presencia de dicitohexil carbodiimida y 4-dimetilamino piridina para proporcionar derivado de éster 4-yodobenzoato del Ejemplo 25. Masa (ESI-MS) M+1 = 384,9.



Ej 25

Ejemplo 26: Éster 1-(4-nitrobenzoiloximetil)-2-imidazol-1-il-1-metil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico

10 Siguiendo el siguiente procedimiento general para el Esquema IV, se preparó el siguiente bi-éster de la invención (Ejemplo 26), comenzando con (2R)-(-)-2-metil glicidil 4-nitrobenzoato comercialmente disponible, que se calentó con imidazol para proporcionar el alcohol secundario con posterior esterificación. Masa (ESI-MS) M+1 = 536,0.

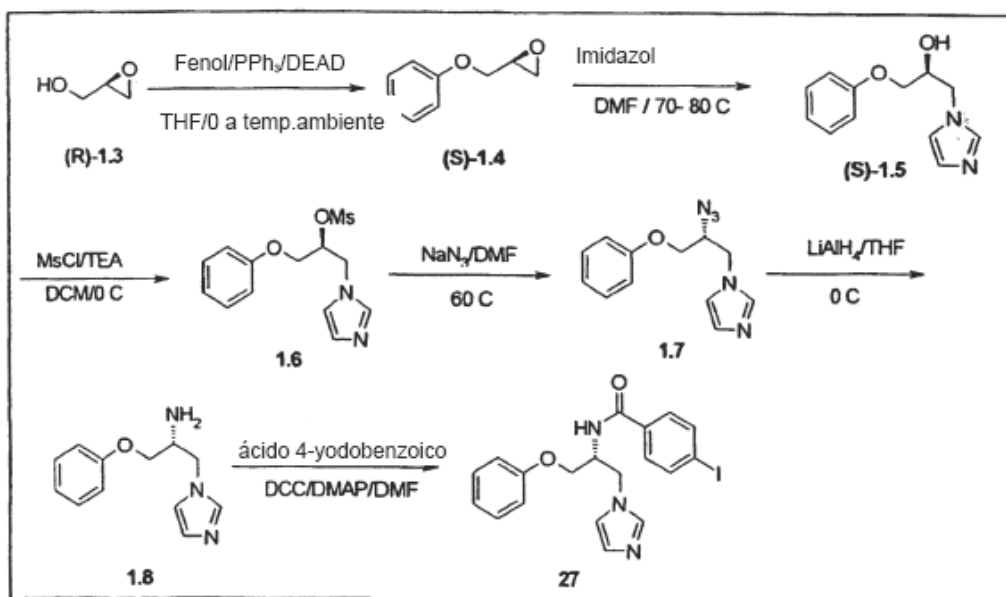


Ej 26

Síntesis de compuestos de la invención que tienen un sustituyente amida.

Ejemplo 27. N-(1-Imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida

Se sintetizó el compuesto 27 sustituido por amida (Ejemplo 27) como se muestra en el siguiente Esquema.



Parte 1: Síntesis de Intermediarios 1.4 y 1.5

Los Intermediarios 1.4 y 1.5 se sintetizaron siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1 anterior.

Parte 2: Síntesis del Mesilato 1.6:

- 5 El intermediario hidroxilo 1.5 (3,34g, 15,33 mmol) se pesó en un matraz de 250 mL y se disolvió en 120 mL de DCM anhidro en un baño de hielo-agua. Se agregaron secuencialmente trietilamina (2,35 mL, 16,86 mmol) y cloruro de metil sulfonilo (1,31mL, 16,86mmol) al matraz. La solución resultante se agitó vigorosamente durante 4 horas en baño de hielo-agua. La reacción se aplacó utilizando agua y se extrajo con DCM (3x100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo, que se purificó utilizando cromatografía en columna para proporcionar 1.6 como un aceite amarillo claro (4,38g, 14,82 mmol, 96,7%). MS (ESI-MS) M+1 = 297,2.
- 10

Parte 3: Síntesis del Intermediario Azida 1.7:

- El mesilato 1.6 (4,38g, 14,82mmol) se pesó en un matraz de 250 mL y se disolvió en 120 mL de DMF anhidro a temperatura ambiente. Se agregó en el matraz azida de sodio (1,2g, 18,4 mmol) y la solución resultante se agitó vigorosamente en un baño de aceite a 60°C durante toda la noche. Después de que se completó la reacción, se evaporó DMF y lo remanente se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar un sólido amarillento, que se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el intermediario azida 1.7 como un sólido amarillo claro (3,3g, 13,63 mmol, 92%). MS (ESI-MS) M+1 = 244,1.
- 15

Parte 4: Síntesis de Amina Intermediario 1.8:

- Se pesó azida 1.7 (1,53g, 6,3 mmol) en un matraz redondo de 100 mL y se disolvió en 40 mL de THF anhidro a temperatura ambiente bajo argón. La solución resultante se colocó en un baño de hielo-agua y se agregó lentamente LiAlH₄ (solución 1M en THF, 12,6 mL, 12,6 mmol) a la solución agitada vigorosamente. Después de 4 horas, se agregó solución de NH₄Cl saturado para aplacar la reacción. La suspensión resultante se extrajo mediante EtOAc (3x150 mL). La fase orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar un sólido amarillento, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/Hexano 1:1, 9:1, luego DCM/MeOH 4:1) para proporcionar 1.8 como un aceite amarillento claro (1,02g, 4,7 mmol, 74,5 %). MS (ESI-MS) M+1 = 218,2.
- 20
- 25

Parte 5: Síntesis de Compuesto 27 (N-(1-Imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida)

- Se pesó amina 1.8 (469 mg, 2,16 mmol) en un matraz redondo de 50 mL secado en horno. Luego se agregaron secuencialmente ácido 4-yodobenzoico (643,2 mg, 2,59 mmol) y 20 mL de DMF anhidro en el matraz bajo argón. La solución resultante se agitó en baño de hielo-agua hasta que se disolvió todo el sólido. Se agregó DCC (solución 1M en THF, 2,59 mmol, 2,59 mL) en la solución clara bien enfriada y después de 10 minutos se agregó DMAP (132 mg, 1,08 mmol). La solución resultante se agitó en el baño de hielo-agua durante toda la noche. Se evaporó DMF y el sólido amarillo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna (gradiente de hexano/EtOAc 3:1 a 1:9, luego DCM/MeOH 4:1) para proporcionar 27 (Ejemplo 27) como un sólido claro amarillento (821mg, 1,84 mmol, 85%). MS (ESI-MS) M+1 = 448,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (d, 2H, J=8,06 Hz), 7,54 (d, 2H, J=8,06 Hz), 7,31 (t, 2H, J=8,04 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,93 (d, 2H, J=8,4 Hz), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,59 (dd, 1H, J=13,91, 6,59 Hz), 4,40 (dd, 1H, J= 13,91, 6,59 Hz), 4,11-4,04 (m, 2H).
- 30
- 35

Ejemplos 28-36

Siguiendo el siguiente procedimiento general para el Ejemplo 27, se prepararon las siguientes amidas de la invención.

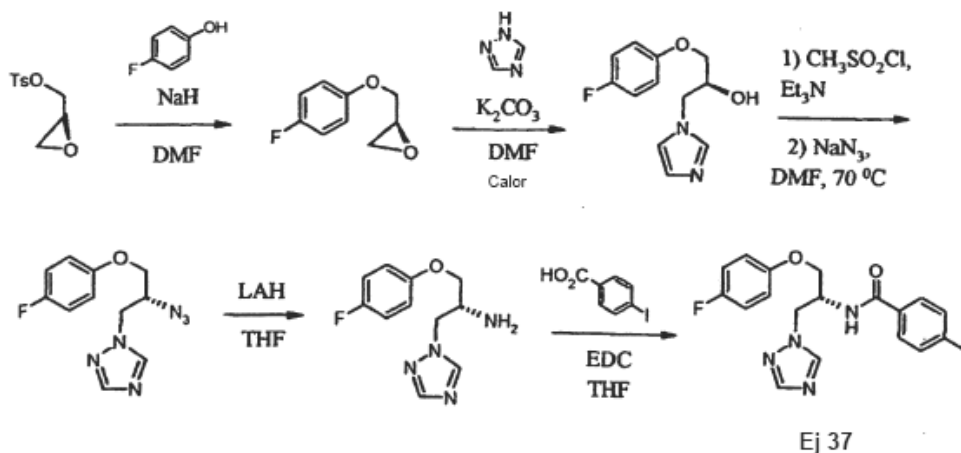
No. de Ejemplo	Compuesto	Masa (M+1)
28	N-(1-Imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-metoxi-benzamida (racémico)	352,1
29	(R)-N-(1-Imidazol-2-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-metoxi-benzamida	352,1
30	N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]4-yodo-benzamida (Isómero R)	466,0
31	N-[2-(4-terc-Butil-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida	504,0
32	2-Cloro-N-[2-(4-Cloro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R)	500,0
33	N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R)	480,0
34	N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R)	500,3
35	N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida	506,9
36	N-[2-Imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etil]-4-yodo-benzamida	493,1

5 En base al procedimiento para el Ejemplo 27, se preparó la siguiente amida de la invención :

Ejemplo 37: N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida

En este caso, se preparó el éter de 4-fluorofenil glicidilo a partir del epóxido de tosilato en presencia de una base y esto se calentó con triazol para proporcionar el alcohol secundario. La formación del mesilato con posterior desplazamiento nucleofílico con azida, la reducción de la amina correspondiente y luego el acoplamiento de amida estándar proporcionaron el Ejemplo 37. Masa (ESI-MS) M+1 = 467,0

10



EJEMPLO 38: Ensayo de enzima MEK-1

15

Una mezcla de 50 µl que contenía 15 nM de MEKIEE constitutivamente activo y 300 nM de ERK2K52A se incubó en presencia o ausencia de los compuestos de la invención en 1% de DMSO y 1 X de solución amortiguadora de quinasa que contenía 3 µM de ATP, 50 nM de Tris-HCl pH 8,0, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT y 100 µM de Na₃VO₄ en placas negras Wallac de 96 pocillos durante 2 horas a temperatura ambiente. Al final de la incubación la reacción de enzimas se aplacó mediante la adición de 50 µl de solución amortiguadora de ensayo que contenía 50 nM de Tris-HCl, 50 mM de EDTA, 0,1% de BSA y una mezcla de 1,25 µg/ml de mAb de anti-fosfotirosina etiquetado con europio y 5 µg/ml de anticuerpo anti-GST etiquetado con alofococianina (APC). Las placas se agitaron en un agitador de placa durante 30 minutos y la fosforilación del sustrato ERK2K52A se midió mediante fluorescencia en tiempo resuelto homogénea (HTRF) a 340 nm de excitación y 665 nm (Europio)/615 nm (APC) de filtros de emisión sobre la lectora de placas de

20

fluorescencia VICTOR V. Los resultados son de fosforilación de ERK-2, con inhibición que ocurre en el nivel de MEK-1. Los resultados fueron los siguientes para los compuestos especificados:

Compuesto de prueba	CI ₅₀ (nM)
Éster l-imidazol-l-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico (racémico)	1632 ± 241
Ejemplo No. 6	
Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	860 ± 93
Ejemplo No. 1	
Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	39 ± 12
Ejemplo No. 18	
Éster 2-imidazol-1-il-l-(4-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R)	15
Ejemplo No. 27	
(R) N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida	92
Ejemplo No. 30	
N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-l-imidazol-1-ilmetil-etil-4-yodo-benzamida (Isómero R)	21
Ejemplo No. 22	
Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(piridin-3-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R)	11

5 EJEMPLO 39: Ensayo de cascada de enzimas MEK-1/ERK-2

Una mezcla de 50 µl que contenía 40 nM de MEK1EE constitutivamente activo, 160 nM de ERK2 y 10 µM de biotina de MBP se incubó en presencia o ausencia del compuesto a continuación de la invención en 1% de DMSO y 1 X de solución amortiguadora de quinasa que contenía 3 µM de ATP, 50 mM de Tris-HCl pH 8,0, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 100 µM de Na₃VO₄ y 0,2 de fuci ³³P-γATP en placas blancas de 96 pocillos Wallac 96 durante 2 horas a temperatura ambiente. Al final de la incubación, la enzima se aplacó mediante la adición de 200 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía 1,25 mg/ml de perlas de Estreptavidina SPA, 50 mM de EDTA y 0,1% de Tritón 100 y se incubó adicionalmente durante 12-14 horas a temperatura ambiente. La incorporación de ³³P-γATP en MBP biotina se midió utilizando los conteos superiores. La lectura del ensayo es la fosforilación de proteína básica de mielina, que es un sustrato representativo de ERK-2-fos. Este ensayo es una evaluación que confirma adicionalmente el ensayo del Ejemplo 38 anterior. Los resultados del ensayo fueron como se describe a continuación:

Compuesto de prueba	CI ₅₀ (nM)
Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico (racémico)	1781 ± 254
Ejemplo No. 6	
Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	920 ± 174
Ejemplo No. 1	
Éster (R) 1-imidazol-l-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	36 ± 8
Ejemplo No. 27	

(R) N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida

85

EJEMPLO 40: Ensayos de proliferación de células tumorales MCF-7 y OVCAR-3.

5 Las células MCF-7 de cáncer de mama u OVCAR-3 de cáncer de ovario se colocaron en placas blancas Packard de 96 pocillos a 4×10^3 células/pocillo y se cultivaron durante toda la noche a 37°C en 5% de CO₂. Los compuestos de prueba especificados a continuación se diluyeron en serie en 100% de DMSO y a continuación se añadieron a células para alcanzar una concentración final de 0,5% de DMSO. Las placas de MCF-7 y OVCAR-3 (ATCC HTB-161) se incubaron durante 4 a 5 días adicionales respectivamente a 37°C y 5% de CO₂ y se cuantificó la proliferación celular utilizando el kit de proliferación celular ATP lite (Packard). Los resultados fueron los siguientes que expresan la concentración del compuesto de la invención (μM) necesaria para inhibir la proliferación de las células tumorales un 50 por ciento con respecto a testigos sin tratar (es decir, CI_{50} (μM)).

Resultados del ensayo de MCF-7

Compuesto de prueba	CI_{50} (μM)
Ejemplo No. 6	
Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	32,5 \pm 3,5
Ejemplo No. 1	
Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	15 \pm 7,1

Resultados del ensayo de OVCAR-3:

Compuesto de prueba	CI_{50} (μM)
Ejemplo No. 6	
Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	40
Ejemplo No. 1	
Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	25
Ejemplo No. 27	
(R) N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida	50

EJEMPLO 41: Tumores de colon

20 Se evaluó la actividad antiproliferación de los compuestos de la invención contra tumores de colon (líneas celulares Colo205, HT-29, C26 y SW660) mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 40 anterior. Se usaron 2×10^3 células/pocillo. Los resultados fueron los siguientes y nuevamente expresan la concentración del compuesto de prueba (μM) necesaria para inhibir la proliferación de las células tumorales en un 50 por ciento con respecto a testigos sin tratar (es decir, CI_{50} (μM)).

Ensayo de células 205 de colon (ATCC CCI-222)

Compuesto de prueba	CI_{50} (μM)
Ejemplo No. 6	
Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	22,5

Ejemplo No. 1

Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	1,4
--	-----

Ejemplo No. 27

(R) N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida	2,1
---	-----

Ensayo de células HT-29 (ATCC HTB-38).

Compuesto de prueba	Cl ₅₀ (µM)
---------------------	-----------------------

Ejemplo No. 6

Éster (R) 1-imidaol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	27,5
---	------

Ejemplo No. 1

Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	3,5
--	-----

Ejemplo No. 27

(R) N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida	2,8
---	-----

5 Ensayo de células SW 660 (ATCC CCL-227)

Compuesto de prueba	Cl ₅₀ (µM)
---------------------	-----------------------

Ejemplo No. 6

Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico	20
--	----

Ejemplo No. 1

Éster (R) 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	2,1
--	-----

Ejemplo No. 27

(R) N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida	2,2
---	-----

Ensayo de células C26 de colon

Compuesto de prueba	Cl ₅₀ (µM)
---------------------	--------------------------

Ejemplo No. 1

Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico	2,33
--	------

Ejemplo No. 18

Éster 2-imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R)	0,57
--	------

Ejemplo No. 22

Éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(piridin-3-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R) 1,08

Ejemplo No. 34

N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R) 1,25

Ejemplo No. 35

N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida 0,30

EJEMPLO 42: Tumores adicionales

5 Se evaluó en el éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido (R) 4-yodo-benzoico (Ejemplo No. 1) la actividad antiproliferación contra tipos de células tumorales adicionales como se especifica a continuación mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 39 anterior. Los números de depósito de la American Type Culture Collection (ATCC) se indican a continuación para muchos de los tipos de células evaluados. Los resultados expresan, de la siguiente forma, la concentración del compuesto de la invención (μM) necesaria para inhibir la proliferación de las células tumorales un 50% con respecto a testigos sin tratar (es decir, CI_{50} (μM)).

Tumor	CI_{50} (μM)
Adenocarcinoma de mama	
(Línea celular MCF-7)	33
Carcinoma ductal de mama	
(Línea celular T47D; ATCC HTB-133)	11
Adenocarcinoma de colon	
(Línea celular DLD-1; ATCC CCL-221)	36
Adenocarcinoma de colon (Grado II)	
(Línea celular HT-29; ATCC HTB-38)	4
Carcinoma de riñón	
(Línea celular A498; ATCC HTB-44)	54
Adenocarcinoma de riñón	
(Línea celular ACHN; ATCC CRL-1611)	>100
Leucemia promielocítica	
(Línea celular HL-60; ATCC CRL-240)	3,6
Leucemia mielógena crónica	
(Línea celular K562; ATCC CCL-243)	33
Carcinoma de pulmón	
(Línea celular A549; ATCC CCL-185)	25

Carcinoma de pulmón	
(Línea celular PC-6)	43
Melanoma maligno	
(Línea celular SK-MEL-5; ATCC HTB-70)	11
Neuroepitelioma	
(Línea celular SK-N-MC; ATCC HTB-10)	6,7
Carcinoma pancreático	
(Línea celular MIA PaCa-2; ATCC CRL-1420)	3,1
Carcinoma epiteloides pancreático	
(Línea celular PANC-1; ATCC CRL-1469)	>100
Adenocarcinoma de próstata	
(Línea celular PC-3; ATCC CRL-1435)	24

EJEMPLO 43: Ensayo de células granulosas de rata

5 Se evaluó el éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido (R) 4-yodo-benzoico (Ejemplo No. 1) en un bioensayo de células granulosas de rata primario la activación de la hormona de estimulación de folículos (FSH). Este ensayo in vitro detecta la conversión de androestenediona en estrógeno mediante células granulosas en presencia de FSH. La conversión se midió utilizando un radioinmunoensayo (RIA) para detectar la producción de estradiol, que ocurre en presencia de al menos concentraciones nanomolares FSH (Johanson et al. *Acta Endocrinologica*, 1988, 117 (4), 497-506).

10 Las células se colocaron en placas a 5000, 8.000 y 20.000 células/pocillo/ 200 µl de medio de GAB sobre placas de cultivo tisular de 96 pocillos recubiertas de poli-D-lisina. Las placas se incubaron a 37°C en un incubador de 5% de CO₂/95% de aire durante 3 días. Los cultivos se lavaron antes de la estimulación con el compuesto de prueba (éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido (R) 4-yodo-benzoico) del Ejemplo 1 en presencia de FSH en concentraciones de 2 picomolar a 5 picomolar. Luego se agregó a los cultivos el compuesto de la invención y FSH picomolar. Las células se incubaron a 37°C en 5% de CO₂. Tres días más tarde, se recogieron los sobrenadantes celulares y se diluyeron 1:100 en un medio de GAB para la medición de estradiol por RIA. El RIA se llevó a cabo de acuerdo con las indicaciones del fabricante salvo que se preparó un estándar de estradiol en etanol absoluto a 100ng/ml y luego se diluyó adicionalmente en medio de GAB, en lugar de la solución amortiguadora del kit.

15 Los resultados muestran que el éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido (R) 4-yodo-benzoico (Ejemplo 1) en concentraciones de 10 nM a 100 nM induce la producción de estradiol en presencia del FSH picomolar.

20 EJEMPLO 44: Inhibición de la producción de TNF-alfa en ratones estimulados con LPS.

Las endotoxinas son los constituyentes de lipopolisacáridos (LPS) de la membrana externa de bacterias Gram negativas. La respuesta a LPS se ha demostrado que implica la activación de diferentes poblaciones celulares y que provoca la expresión de varias citoquinas inflamatorias que incluyen el factor-alfa (TNF α) de necrosis tumoral e interferón gamma (IFN- γ).

25 Dado que se sabe que LPS estimula la activación de varias vías de MAP quinasa, incluyendo ERK1/2 (Rao et al. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Parte A*, 2002, 65 (10), 757-768) la capacidad de los inhibidores de ERK/MEK puede evaluarse después de que la vía de señalización de ERK se haya activado por un desafío de LPS.

La inyección de lipopolisacárido (LPS) induce una liberación rápida del factor de necrosis tumoral soluble (TNF- α) en la periferia. Este modelo se usa para identificar potenciales bloqueadores de la liberación de TNF in vivo.

30 La potencia de los compuestos de la invención como inhibidores de la elevación de TNF α en suero en ratones tratados con LPS se determina como se describe a continuación:

Para administración oral, los compuestos de la invención se formulan en 0,5% de carboximetilcelulosa/0,25% de Tween 80 en solución salina y se dan oralmente mediante sonda 15 min antes de la administración de LPS. La dexametasona se usa como el compuesto de referencia y se da a 0,1 mg/kg oralmente.

5 Los ratones hembra C3/hen (Iffa-Credo, Francia) se inyectan intraperitonealmente con 0,3 mg/kg de LPS (*Escherichia coli*, Serotipo 0111:B4, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) y se sacrifican 90 min después mediante asfixia con CO₂. La sangre se extrae inmediatamente de la vena cava caudal y se prepara el plasma y se congela a -80°C. Cada grupo de tratamiento contenía 6 animales.

La Tabla I a continuación muestra el porcentaje de inhibición de la liberación de TNF en ratones inducidos con LPS con respecto a animales testigo.

10 Tabla 1:

Compuesto (mg/kg) Media ± EEM	% de inhibición de con respecto a iny. de LPS	dosis Tiempo	Liberación de TNF
Ejemplo 27	50	-15mn	39±3
	12,5	-15mn	32±5
Ejemplo 30	50	-15 mn	85±3
	12,5	-15mn	77±2
Dexametasona	0-1	-15mn	86 ±6
	0,1	-15mn	88±1

Los agentes de la invención inhiben la producción de TNF de aproximadamente 39% hasta aproximadamente 85% en el estudio anterior cuando se administran a 50 mg/mg oralmente.

15 EJEMPLO 45: Efectos de inhibidores de MEK en el crecimiento de tumores inducidos en ratones CDF1 con células C26 de carcinoma de colon murino:

20 El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del Ejemplo No. 30 en la Figura 1: N-(1-Imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-yodo-benzamida (Isómero R) que se proporciona a 50 mg/kg (triángulos) y 100 mg/kg (cuadrados) vía oral dos veces al día. El grupo testigo (círculos vacíos) se trató con NP3S (5% N-metilpirrolidona / 30% de PEG400 / 25% de PEG200 / 20% de Propilenglicol en Solución salina) oralmente dos veces al día. La ciclofosfamida (50 mg/kg administrada por vía subcutánea cada tres días para un total de 5 tratamientos) se utilizó como compuesto de referencia.

25 El tratamiento con fármacos comenzó 8 días después de la inyección de células C26 y luego continuó durante 13 días. El experimento se detuvo a este punto, es decir, después de 13 días de tratamiento (que corresponde a 20 días después de la inoculación de células tumorales) cuando el tamaño del tumor fue mayor que 10% del peso corporal del ratón.

30 Se monitoreó el volumen del tumor y el peso corporal cada tres días desde el día 8 hasta el día 20. Para obtener información de los niveles de plasma, al final del experimento (1 hora después de la primera administración y 1h después de la segunda del último día de la dosificación), se recogieron muestras de sangre de animales receptores del Ejemplo No. 30.

Cuando se compara con el grupo testigo de NP3S, el Ejemplo No. 30 redujo considerablemente (comenzando a partir de día 11 [**]-p>0,01, 14 [*] y 20 [***]-p< 0,05, 17-p< 0,001)* el crecimiento del tumor a la dosis de 100 mg/kg. La inhibición de la tasa de crecimiento del tumor evaluada el día 20 fue 37% (Fig. 1A).

35 Además, una prevención considerable de pérdida de peso corporal inducida por tumor se obtuvo después del tratamiento a 50 y 100 mg/kg (Fig. 1B).

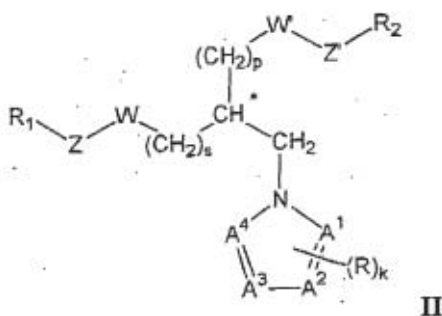
La ciclofosfamida ralentizó considerablemente el crecimiento del tumor. Se observaron diferencias importantes en el volumen del tumor comenzando a partir de día 11 hasta el día 20 (p<0,001). La inhibición del crecimiento del tumor el

* Anova de una vía con posterior prueba de Tukey

día 20 fue del 73%. Al igual que el crecimiento del tumor, también la pérdida de peso asociada al tumor se evitó notablemente a partir del día 11.

5 Los efectos de protección sobre la pérdida de peso corporal inducida por el tumor, observados a veces en ausencia de un efecto inhibitorio evidente sobre la masa del tumor, podrían relacionarse con los efectos de los inhibidores de MEK para bloquear la liberación de citoquinas, tales como TNF α , IL-6 o LIF, implicadas en la caquexia del cáncer y probablemente implicadas en la actividad lipolítica (Hidekuni I. et al., Int. J. Cancer, 2002).

10 De acuerdo con una realización, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula II:



en donde cada uno de A¹, A², A³ y A⁴ son independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ carbono;

15 cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; heteroalquinilo opcionalmente sustituido; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroalíclico opcionalmente sustituido, heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíclico opcionalmente sustituido;

20 o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

k es 0, 1 o 2;

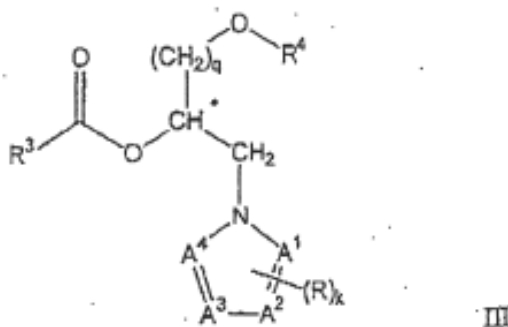
s y p son iguales o diferentes y son 0, 1, 2 o 3;

W y W' son cada uno independientemente un heteroátomo;

25 Z y Z' son cada uno independientemente un enlace químico o alcanilo;

R¹ y R² son cada uno independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula III:



A¹, A², A³ y A⁴ son independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ carbono;

5 cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; heteroalquinilo opcionalmente sustituido; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroalíclico opcionalmente sustituido, heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíclico opcionalmente sustituido;

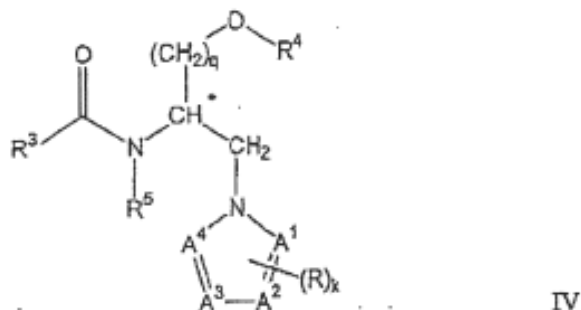
o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

k es 0, 1 o 2;

10 q es 1, 2 o 3;

R³ y R⁴ son cada uno arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula IV:



15

A¹ A², A³, A⁴ son cada uno independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ carbono;

20 cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; heteroalquinilo opcionalmente sustituido; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroalíclico opcionalmente sustituido, heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíclico opcionalmente sustituido;

o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

25 k es 0, 1 o 2;

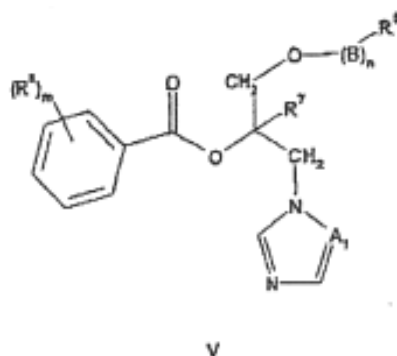
q es 1, 2 o 3;

R³ y R⁴ son cada uno arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido;

30 R⁵ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; o heteroalquinilo opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad asociada con MEK-1 o ERK-2, en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV.

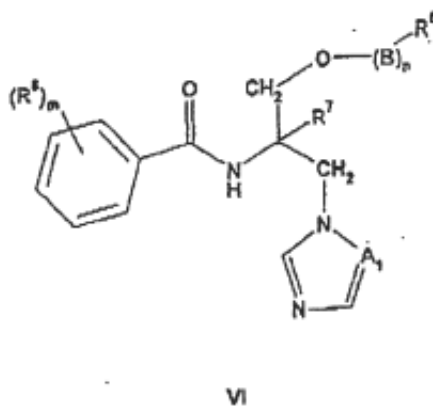
35 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula V:



en donde A¹ es N o CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno;

B es -C(O)-; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

- 5 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la Fórmula V en donde A¹ es N; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.
- 10 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la Fórmula V, en donde A¹ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2;
- 15 preferiblemente en donde R⁹ es H, alquilo C₁-C₆ o halógeno; R⁶ es arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; más preferiblemente en donde A¹ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ o halógeno; R⁶ es arilo o heteroarilo; R⁷ es H; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.
- 20 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VI:



en donde A¹ es N o CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno;

- 25 B es -C(O)-; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la Fórmula VI, en donde A¹ es N; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.
- 30

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto

5 prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la Fórmula VI, en donde A¹ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; preferiblemente en donde A¹ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ o halógeno; R⁶ es arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆ sustituido, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V o VI para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir inflamación.

10 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V o VI para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir choque séptico.

15 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V o VI para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir trabajo de parto prematuro.

20 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V o VI para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir infertilidad.

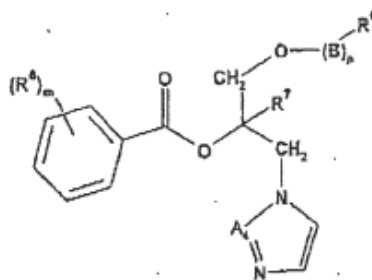
25 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V o VI para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir dolor.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V o VI para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir una afección asociada con isquemia.

30 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V o VI para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir isquemia cerebral.

35 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de las Fórmulas II, III, IV, V o VI para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir un accidente cerebrovascular, ataque al corazón, lesión o traumatismo cerebral o lesión o traumatismo de la médula espinal.

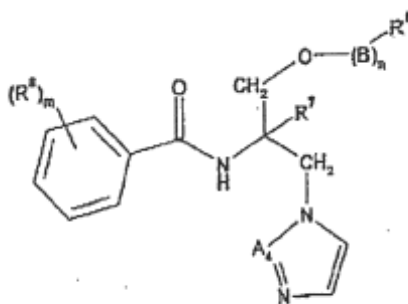
40 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VII:



VII

45 en donde A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno; R⁶ es arilo o halógeno; B es -C(O)-; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la Fórmula VII, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en una realización preferida, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 o halógeno; R^6 es arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en otra realización preferida, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 o halógeno; R^6 es arilo o heteroarilo; R^7 es H; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.
- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VIII:



VIII

- en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; B es $-C(O)-$; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto tiene la Fórmula VIII, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en una realización preferida, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 o halógeno; R^6 es arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 sustituido, alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula III y Fórmula IV, en donde q es 1; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula III y Fórmula IV, en donde q es 1 y A^2 es nitrógeno y A^1 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula III y Fórmula IV, en donde q es 1 y A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula III y Fórmula IV, en donde q es 1 y A^1 es nitrógeno y A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula III y Fórmula IV, en donde q es 1 y A¹ y A³ son cada uno nitrógeno y A² y A⁴ son cada uno carbono; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula III y Fórmula IV, en donde q es 1 y A¹, A² y A³ son cada uno nitrógeno y A⁴ es carbono; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V y Fórmula VI; en donde en una realización preferida, el mamífero es un humano.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto tiene la Fórmula VII; en donde en una realización en particular A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en donde, en otra realización particular A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ o halógeno; R⁶ es arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en donde, en otra realización particular A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ o halógeno; R⁶ es arilo o heteroarilo; R⁷ es H; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto tiene la Fórmula VIII; en donde en una realización en particular A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en donde, en otra realización particular A⁴ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆ o halógeno; R⁶ es arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆ sustituido, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 o ERK-2, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en la invención en donde el compuesto se selecciona de la Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV, en donde A^2 es nitrógeno y A^1 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- 5 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad
- 10 intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A^2 es nitrógeno y A^1 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- 15 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 o ERK-2, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A^2 es nitrógeno y A^1 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- 20 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad
- 25 intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A^1 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- 30 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 o ERK-2, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- 35 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad
- 40 intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A^1 , es nitrógeno y A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- 45 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 o ERK-2, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A^1 es nitrógeno y A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- 50 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad
- 55 intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A^1 y A^3 son cada uno nitrógeno y A^2 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.

- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 o ERK-2, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A¹ y A³ son cada uno nitrógeno y A² y A⁴ son cada uno carbono; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, caquexia, disfunción eréctil, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A¹, A² y A³ son cada uno nitrógeno y A⁴ es carbono; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad o trastorno asociado con MEK-1 o ERK-2, en donde el compuesto tiene la Fórmula II, en donde q es 1 y A¹, A² y A³ son cada uno nitrógeno y A⁴ es carbono; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido.
- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto administrado exhibe una inhibición de dosis única de aproximadamente menos de 1000 nM en un ensayo de inhibición de MEK-1 estándar.
- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto administrado exhibe una inhibición de dosis única de aproximadamente menos de 100 nM en un ensayo de inhibición de MEK-1 estándar.
- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en:
- éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxi)-etilico de ácido 4-metoxi-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 3-metoxi-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-metoxi fenoxi)-etilico de ácido 4-metoxi-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etilico de ácido 4-metoxi-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodo fenoxi)-etilico de ácido 4-yodo-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico éster de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etilico de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-bromo-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-trifluorometil-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico;
 - N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-metoxi-benzamida;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxi)-etilico de ácido 4-yodo-benzoico;
 - éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-fluoro-benzoico;
 - N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-fenoxi-etil]-N-metil-4-yodo-benzamida;
 - N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluorofenoxi-etil)]-N-metilo-4-yodobenzamida;
 - éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);

- éster 2-(4-acetilamino-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 N-[2-(4-terc-Butil-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
 éster 2-imidazol-1-il-1-(3-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 5 éster 2-imidazol-1-il-1-(2-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 1-(4-nitrobenzoiloximetil)-2-imidazol-1-il-1-metil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 2-imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-metoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
 10 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(piridin-3-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 2,4-dicloro-benzoico (Isómero R);
 éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
 éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 15 2-Cloro-N-[2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 éster 1-ciclopropilmetoximetil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 2-cloro-4-yodo-benzoico (Isómero R);
 N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-3-yodo-benzamida;
 20 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
 2-Cloro-N-[2-imidazol-1-il-1-(piridin-3-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-Imidazol-1-il-1-(piridin-3-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-(2-fenil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida;
 25 N-[2-Imidazol-1-il-1-(3-nitro-piridin-2-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-Imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(3-Ciano-piridin-2-iloximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(5-Ciano-piridin-2-iloximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(4-Ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
 30 N-[1-(4-Ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-4-yodo-benzamida;
 y N-[1-(2-Difluorometil-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula II es éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 35

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula II es N-[1-imidazol-1-ilmetil)-2-fenoxi-etil]-4-yodo-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde

se administra un exceso enantiomérico del compuesto.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto se administra como un racemato.

5 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto se administra como un enantiómero sustancialmente puro.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto se administra como un diastereómero sustancialmente puro.

10 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un mamífero que sufre o es susceptible de sufrir cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia, en donde preferiblemente el mamífero está sufriendo o es susceptible de sufrir cáncer.

15 De acuerdo con una realización, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de un compuesto de Fórmula II, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV y Fórmula VI con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

20 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II en donde q es 1; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

25 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de un compuesto de Fórmula II, Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV en donde A^2 es nitrógeno y A^1 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

30 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II en donde q es 1 y A^2 es nitrógeno y A^1 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

35 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de un compuesto de Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV en donde A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

40 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II en donde q es 1 y A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

45 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de un compuesto de Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV en donde A^1 es nitrógeno y A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

50 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II en donde q es 1 y A^1 es nitrógeno y A^2 , A^3 y A^4 son cada uno carbono; en una realización preferida R^3 y/o R^4 es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

55 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de un compuesto de Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV en donde A^1 y A^3 son cada uno nitrógeno y A^2 y A^4 son cada uno carbono; en

una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

5 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II en donde q es 1 y A¹ y A³ son cada uno nitrógeno y A² y A⁴ son cada uno carbono; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

10 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de un compuesto de Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV en donde A¹, A² y A³ son cada uno nitrógeno y A⁴ es carbono; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

15 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de Fórmula II en donde q es 1 y A¹, A² y A³ son cada uno nitrógeno y A⁴ es carbono; en una realización preferida R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

20 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto que se selecciona de un compuesto de Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV en donde R³ y/o R⁴ es arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido o heteroaromático sustituido, con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto administrado exhibe una inhibición de dosis única de aproximadamente menos de 1000 nM en un ensayo de inhibición de MEK-1 estándar.

30 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en donde el compuesto administrado exhibe una inhibición de dosis única de aproximadamente menos de 100 nM en un ensayo de inhibición de MEK-1 estándar.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxi)-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico;

35 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 3-metoxi-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-metoxi fenoxi)-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodo fenoxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico éster de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico;

40 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etílico de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-bromo-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-trifluorometil-benzoico;

N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-metoxi-benzamida;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;

45 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-fluoro-benzoico;

N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-fenoxi-etil]-N-metil-4-yodo-benzamida;

N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluorofenoxi-etil)]-N-metilo-4-yodobenzamida;

éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);

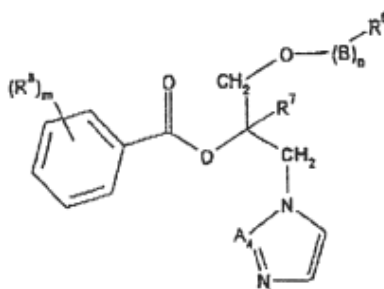
- éster 2-(4-acetilamino-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 N-[2-(4-terc-Butil-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
 éster 2-imidazol-1-il-1-(3-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 5 éster 2-imidazol-1-il-1-(2-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 1-(4-nitrobenzoiloximetil)-2-imidazol-1-il-1-metil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 2-imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-metoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
 10 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(piridin-3-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 2,4-dicloro-benzoico (Isómero R);
 éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
 éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 15 2-Cloro-N-[2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 éster 1-ciclopropilmetoximetil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 2-cloro-4-yodo-benzoico (Isómero R);
 N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-3-yodo-benzamida;
 20 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
 2-Cloro-N-[2-imidazol-1-il-1-(piridin-3-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-Imidazol-1-il-1-(piridin-3-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-(2-fenil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(2-Cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida;
 25 N-[2-Imidazol-1-il-1-(3-nitro-piridin-2-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-Imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(3-Ciano-piridin-2-iloximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(5-Ciano-piridin-2-iloximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(4-Ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
 30 N-[1-(4-Ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-4-yodo-benzamida;
 y N-[1-(2-Difluorometil-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención en donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula II es éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 35 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención en donde el compuesto es N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-fenoxi-etil]-4-yodo-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención en donde el

compuesto está presente en un exceso enantiomérico.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención en donde el compuesto está presente en un exceso enantiomérico de: éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico; éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VII:



VII

10 en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; B es $-C(O)-$; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

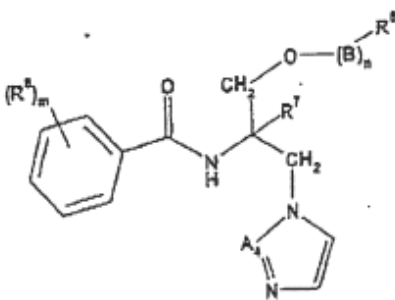
10

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto, en donde el compuesto tiene la Fórmula VII, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en una realización particular, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 o halógeno; R^6 es arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en otra realización particular, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 o halógeno; R^6 es arilo o heteroarilo; R^7 es H; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0; m es 1 o 2.

15

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VIII:

20



VIII

en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; B es $-C(O)-$; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona un compuesto, en donde el compuesto tiene la Fórmula VIII, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en una realización particular, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2; en otra realización particular, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 o halógeno; R^6 es arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 sustituido, alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

25

30

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de acuerdo con la invención.

5 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el compuesto se envasa junto con instrucciones para el uso de un compuesto para tratar cáncer, inflamación, choque séptico, trabajo de parto prematuro, infertilidad, dolor o una afección relacionada con isquemia.

10 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el compuesto se envasa junto con instrucciones para el uso de un compuesto para tratar una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles.

15 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de Fórmula II.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de Fórmula V.

20 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de Fórmula II, en donde el compuesto se envasa junto con instrucciones para el uso de un compuesto para tratar cáncer, inflamación, choque séptico, trabajo de parto prematuro, infertilidad, dolor o una afección relacionada con isquemia.

25 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de Fórmula II, en donde el compuesto se envasa junto con instrucciones para el uso de un compuesto para tratar una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles.

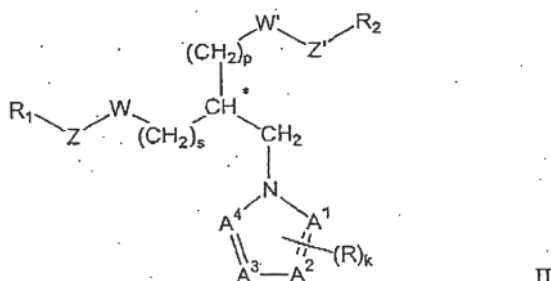
30 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de Fórmula V, en donde el compuesto se envasa junto con instrucciones para el uso de un compuesto para tratar cáncer, inflamación, choque séptico, trabajo de parto prematuro, infertilidad, dolor o una afección relacionada con isquemia.

35 De acuerdo con una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de Fórmula V, en donde el compuesto se envasa junto con instrucciones para el uso de un compuesto para tratar una enfermedad o trastorno autoinmune, infección bacteriana, alergia, trastorno angiogénico, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, afección asociada con prostaglandina sintasa-2, pancreatitis, asma, SDRA, glomerulonefritis, artritis reumatoide, LES, esclerodermia, tiroiditis, enfermedad de Graves, gastritis, diabetes, anemia hemolítica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto versus huésped, osteoartritis, shigelosis, edema, fiebre, neovascularización ocular y/o hemangiomas infantiles.

40

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de la siguiente Fórmula II:



5 en donde cada uno de A¹, A², A³ y A⁴ es independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ carbono;

10 cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; heteroalquinilo opcionalmente sustituido; alcanol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido; heteroalíclico opcionalmente sustituido; heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíclico opcionalmente sustituido;

o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

15 k es 0, 1 o 2;

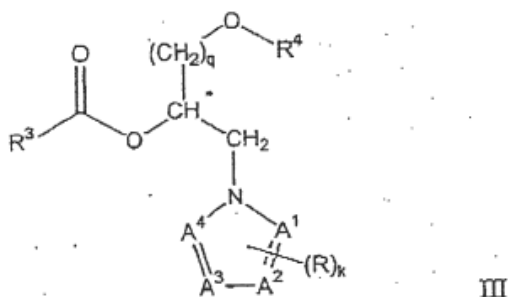
s y p son iguales o diferentes y son 0, 1, 2 o 3;

W y W' son cada uno un heteroátomo;

Z y Z' son cada uno independientemente un enlace químico o alcanilo;

20 R¹ y R² son cada uno independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia en donde grupos sustituidos se sustituyen en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos que se seleccionan de: halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; grupo alcanilo C₁₋₆; carboxamido; grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a 12 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a 12 átomos de carbono; ariloxi; grupos alquiltio que tienen uno o más enlaces de tioéter y de 1 a 12 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que tienen uno o más enlaces de sulfinilo y de 1 a 12 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que tienen uno o más enlaces de sulfonilo y de 1 a 12 átomos de carbono; grupos aminoalquilo que tienen uno o más átomos de N y de 1 a 12 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos; aralquilo que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a 18 átomos del anillo de carbono; aralcoxi que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a 18 átomos del anillo de carbono; o un grupo heteroaromático o heteroalíclico que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con 3 a 8 miembros por anillo y uno o más átomos de N, O o S.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula III:



A^1, A^2, A^3 y A^4 son independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A^1, A^2, A^3 y A^4 carbono;

cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; heteroalquinilo opcionalmente sustituido; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroalíclico opcionalmente sustituido, heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíclico opcionalmente sustituido;

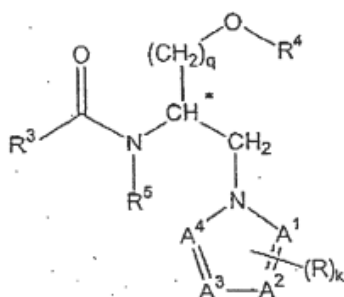
o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

k es 0, 1 o 2;

q es 1, 2 o 3;

R^3 y R^4 son cada uno arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula IV:



IV

A^1, A^2, A^3, A^4 son cada uno independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A^1, A^2, A^3 y A^4 carbono;

cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; heteroalquinilo opcionalmente sustituido; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroalíclico opcionalmente sustituido, heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíclico opcionalmente sustituido;

o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

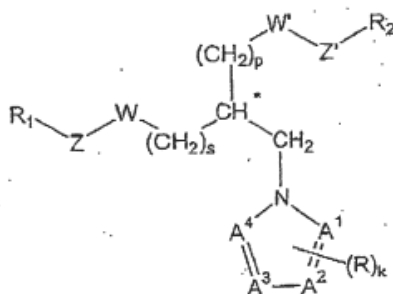
k es 0, 1 o 2;

q es 1, 2 o 3;

R^3 y R^4 son cada uno arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido.

R^5 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; o heteroalquinilo opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de la siguiente Fórmula II:



II

en donde cada uno de A¹, A², A³ y A⁴ es independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ carbono;

5 cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; heteroalquinilo opcionalmente sustituido; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroalíciclico opcionalmente sustituido, heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíciclico opcionalmente sustituido;

10 o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíciclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

k es 0, 1 o 2;

s y p son iguales o diferentes y son 0, 1, 2 o 3;

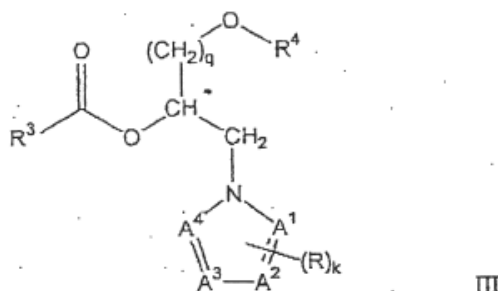
W y W' son cada uno un heteroátomo;

Z y Z' son cada uno independientemente un enlace químico o alcanoilo;

15 R¹ y R² son cada uno independientemente arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido y sales farmacéuticamente aceptables del mismo con la exclusión de racematos de éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-metoxi-benzoico, éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido 4-cloro-benzoico y éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etílico de ácido benzoico, en donde grupos sustituidos se sustituyen en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos que se seleccionan de: halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; azido; grupo alcanoilo C₁₋₆;

20 carboxamido; grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a 12 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a 12 átomos de carbono; ariloxi; grupos alquiltio que tienen uno o más enlaces de tioéter y de 1 a 12 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que tienen uno o más enlaces de sulfinilo y de 1 a 12 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que tienen uno o más enlaces de sulfonilo y de 1 a 12 átomos de carbono; grupos aminoalquilo que tienen uno o más átomos de N y de 1 a 12 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos; aralquilo que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a 18 átomos del anillo de carbono; aralcoxi que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a 18 átomos del anillo de carbono; o un grupo heteroaromático o heteroalíciclico que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con 3 a 8 miembros por anillo y uno o más átomos de N, O o S.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula III:



30 A¹, A², A³ y A⁴ son independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ carbono;

35 cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alquenilo opcionalmente sustituido; alquinilo opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalquenilo opcionalmente sustituido; heteroalquinilo opcionalmente sustituido; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroalíciclico opcionalmente sustituido, heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíciclico opcionalmente sustituido;

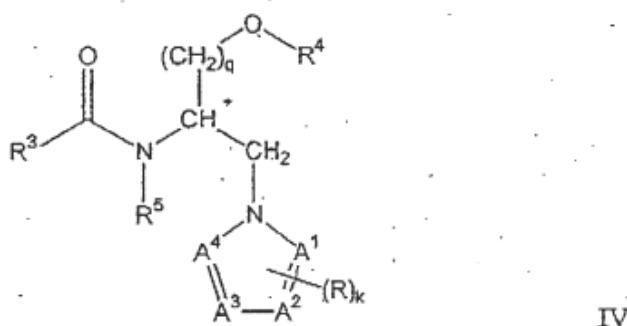
o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíciclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

40 k es 0, 1 o 2;

q es 1, 2 o 3;

R³ y R⁴ son cada uno arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula IV:



A¹, A², A³, A⁴ son cada uno independientemente carbono o nitrógeno, siendo al menos uno de A¹, A², A³ y A⁴ carbono;

5 cada R es independientemente halo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido; alqueno opcionalmente sustituido; alquino opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalqueno opcionalmente sustituido; heteroalquino opcionalmente sustituido; alcohol opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, heteroalíclico opcionalmente sustituido, heteroaromático opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y alquilo heteroalíclico opcionalmente sustituido;

10 o dos grupos R en átomos del anillo adyacentes se toman junto con dichos anillos para formar un grupo alicíclico, heteroalíclico, arilo carbocíclico o heteroaromático fusionado que tiene de 4 a aproximadamente 8 miembros en el anillo;

k es 0, 1 o 2;

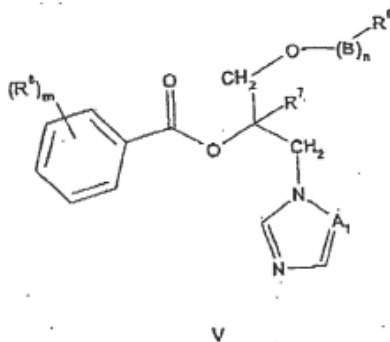
q es 1, 2 o 3;

R³ y R⁴ son cada uno arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido.

15 R⁵ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido; alqueno opcionalmente sustituido; alquino opcionalmente sustituido; heteroalquilo opcionalmente sustituido; heteroalqueno opcionalmente sustituido; o heteroalquino opcionalmente sustituido; arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroaromático opcionalmente sustituido y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los sustituyentes en el anillo de grupos carbocíclicos o heteroaromáticos se seleccionan de: hidroxilo; halógeno; azido; nitro; alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 12 carbonos; alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 12 carbonos; alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 carbonos; alquilsulfinilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 carbonos; alquilsulfonilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 carbonos; carboxi (-COOH); y alcanilo que tiene uno o más grupos ceto y 1 a 12 carbonos.

25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula V:



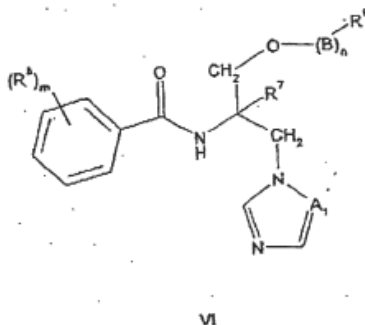
en donde A¹ es N o CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o halógeno; B es -C(O)-; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2;

30 9. Un compuesto de la reivindicación 8, en donde A¹ es N; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0

o 1; m es 1 o 2.

10. Un compuesto de la reivindicación 8, en donde A¹ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VI:



en donde A¹ es N o CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno; B es -C(O)-; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

10 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde A¹ es N; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde A¹ es CR⁹, siendo R⁹ H, alquilo C₁-C₆, arilo o halógeno; R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, arilo o heteroarilo; R⁷ es H o alquilo C₁-C₆; R⁸ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

15

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxi)-etilico de ácido 4-metoxi-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etilico de ácido 3-metoxi-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-metoxi fenoxi)-etilico de ácido 4-metoxi-benzoico;

20 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etilico de ácido 4-metoxi-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodo fenoxi)-etilico de ácido 4-yodo-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi)-etilico éster de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-yodofenoxi)-etilico de ácido 4-bromo-2-cloro-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etilico de ácido 4-bromo-benzoico;

25 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etilico de ácido 4-trifluorometil-benzoico;

N-(1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etil)-4-metoxi-benzamida;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(4-fluorofenoxi)-etilico de ácido 4-yodo-benzoico;

éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-fenoxi-etilico de ácido 4-fluoro-benzoico;

N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-fenoxi-etil]-N-metil-4-yodo-benzamida;

30 N-[(1-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluorofenoxi-etil)]-N-metilo-4-yodobenzamida;

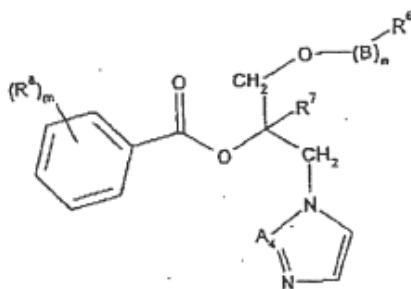
éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-etilico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);

éster 2-(4-acetilamino-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etilico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);

N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);

N-[2-(4-terc-Butil-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;

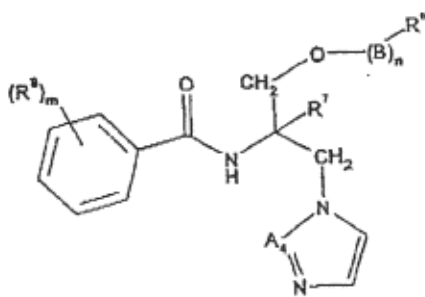
- éster 2-imidazol-1-il-1-(3-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 2-imidazol-1-il-1-(2-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 1-(4-nitrobenzoiloximetil)-2-imidazol-1-il-1-metil-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 2-imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
- 5 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-metoxi-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
 N-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-1-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
 éster 1-imidazol-1-ilmetil-2-(piridin-3-iloxi)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 éster 2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etílico de ácido 2,4-dicloro-benzoico (Isómero R);
- 10 éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etílico de ácido 4-yodo-benzoico;
 éster 1-(4-ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 4-yodo-benzoico (Isómero R);
 2-cloro-N-[2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 N-[2-(4-fluoro-fenoxi)-1-(2-metil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 éster 1-ciclopropilmetoximetil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etílico de ácido 2-cloro-4-yodo-benzoico (Isómero R);
- 15 N-[1-(2-cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida (Isómero R);
 N-[2-(4-fluoro-fenoxi)-1-imidazol-1-ilmetil-etil]-3-yodo-benzamida;
 N-[2-(4-fluoro-fenoxi)-1-tetrazol-1-ilmetil-etil]-4-yodo-benzamida;
 2-cloro-N-[2-imidazol-1-il-1-(piridin-3-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-imidazol-1-il-1-(piridin-3-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
- 20 N-[2-(4-fluoro-fenoxi)-1-(2-fenil-imidazol-1-ilmetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(2-cloro-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-imidazol-1-il-1-(3-nitro-piridin-2-iloximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[2-imidazol-1-il-1-(4-nitro-fenoximetil)-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(3-ciano-piridin-2-iloximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
- 25 N-[1-(5-ciano-piridin-2-iloximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(4-ciano-fenoximetil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-yodo-benzamida;
 N-[1-(4-ciano-fenoximetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-etil]-4-yodo-benzamida;
 y N-[1-(2-difluorometil-imidazol-1-ilmetil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etil]-4-yodo-benzamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 30 15. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14.
16. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VII:



VII

en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; B es $-C(O)-$; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

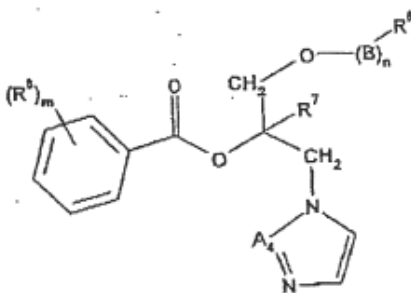
- 5 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VIII:



VIII

en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; B es $-C(O)-$; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

- 10 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VII:

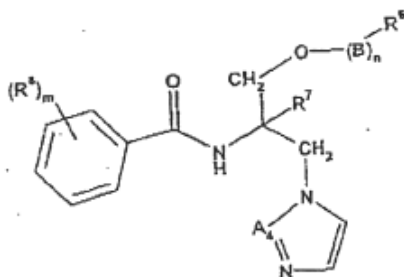


VII

en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; B es $-C(O)-$; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

- 15 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto tiene la siguiente Fórmula VIII:



VIII

en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; B es $-C(O)-$; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.

- 5 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde A^4 es CR^9 , siendo R^9 H, alquilo C_1-C_6 , arilo o halógeno; R^6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_6 , arilo o heteroarilo; R^7 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^8 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o halógeno; n es 0 o 1; m es 1 o 2.
22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, para su uso en terapia.
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, para el tratamiento de cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia.
- 10 24. Un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de cáncer, inflamación, choque séptico, infertilidad, trabajo de parto prematuro, dolor o una afección asociada con isquemia.

Figura 1

