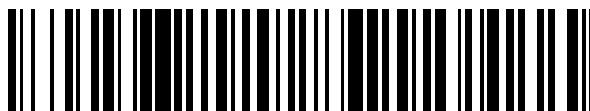


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 096**

51 Int. Cl.:

C07D 209/46 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2009 E 09774472 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2307364**

54 Título: **Derivados de isoindolona como inhibidores de la quinasa MEK y métodos de utilización**

30 Prioridad:

01.07.2008 US 77432 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.10.2013

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990, US**

72 Inventor/es:

**GANCIA, EMANUELA;
HEALD, ROBERT ANDREW;
JACKSON, PHILIP y
PRICE, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

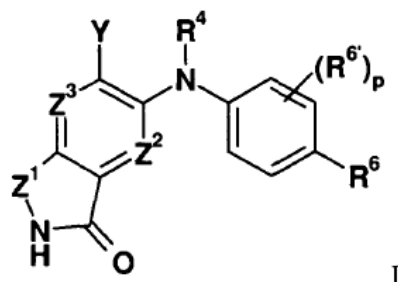
ES 2 426 096 T3

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 isoindolona como inhibidores de la quinasa MEK y métodos de utilización.

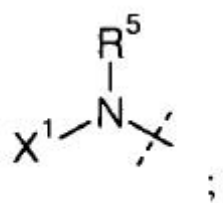
- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a isoindolonas con actividad anticancerosa y, más específicamente, con actividad inhibidora de quinasa MEK. La presente invención proporciona composiciones y su utilización en métodos de tratamiento de trastornos hiperproliferativos o tratamiento de enfermedades inflamatorias en un mamífero.
- 10 **[0003]** En la búsqueda por entender cómo Ras transmite las señales de crecimiento extracelulares, ha surgido el mecanismo de la MAP (proteína activada por mitógeno) quinasa (MAPK) como ruta principal entre la Ras unida a membrana y el núcleo. El mecanismo de la MAPK comprende una cascada de fosforilaciones que implican tres quinazas claves, concretamente Raf, MEK (MAP quinasa) y ERK (MAP quinasa). La Ras unida a GTP activa da lugar a la activación y la fosforilación indirecta de Raf quinasa. A continuación, la Raf fosforila MEK1 y 2 en dos residuos de serina (S218 y S222 para MEK1 y S222 y S226 para MEK2) (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). La MEK activada entonces fosforila únicamente sus sustratos conocidos, las MAP quinazas, ERK1 y 2. La fosforilación de ERK por MEK tiene lugar en Y204 y T202 para ERK1 y Y185 y T183 para ERK2 (Ahn et al., *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431). La ERK fosforilada dimeriza y a continuación se transloca al núcleo donde se acumula (Khokhlatchev et al., *Cell* 1998, 93, 605-615). En el núcleo, la ERK está implicada en varias funciones celulares importantes, incluyendo, pero sin limitación, el transporte nuclear, la transducción de señales, la reparación de ADN, el ensamblaje y translocación de nucleosoma y el procesamiento y traducción de ARNm (Ahn et al., *Molecular Cell* 2000, 6, 1343-1354). En general, el tratamiento de células con factores de crecimiento conduce a la activación de ERK1 y 2 lo cual da lugar a la proliferación y, en algunos casos, la diferenciación (Lewis et al., *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139).
- 25 **[0004]** Existen importantes evidencias de que las mutaciones genéticas y/o la sobreexpresión de proteína quinazas en el mecanismo de la MAP quinasa conducen a una proliferación celular incontrolada y, finalmente, a la formación de tumores, en enfermedades proliferativas. Por ejemplo, algunos cánceres contienen mutaciones que dan lugar a una activación continua de este mecanismo debido a la producción continua de factores de crecimiento. Otras mutaciones pueden conducir a defectos en la desactivación del complejo Ras unido a GTP activado, dando lugar de nuevo a la activación del mecanismo de la MAP quinasa. Las formas oncogénicas mutadas de Ras se encuentran en el 50% de los cánceres de colon y en más del 90% de los cánceres pancreáticos, así en como muchos otros tipos de cánceres (Kohl et al., *Science* 1993, 260, 1834-1837). Recientemente, se han identificado mutaciones en bRaf en más del 60% de melanomas malignos (Davies, H. et al., *Nature* 2002, 417, 949-954). Estas mutaciones en bRaf dan lugar a una cascada de MAP quinasa constitutivamente activa. Los estudios de muestras de tumores y líneas celulares primarias han mostrado un mecanismo de MAP quinasa constitutivo o la sobreactivación del mismo en los cánceres de páncreas, colon, pulmón, ovario, y riñón. (Hoshino, R. et al., *Oncogene* 1999, 18, 813-822).
- 40 **[0005]** La MEK ha surgido como una diana terapéutica atractiva en el mecanismo en cascada de la MAP quinasa. La MEK, corriente abajo de Ras y Raf en la cascada, es altamente específica para la fosforilación de MAP quinasa; de hecho, los únicos sustratos conocidos para la fosforilación de MEK son la MAP quinasa, ERK 1 y 2. Se ha observado en varios estudios que la inhibición de MEK presenta potenciales ventajas terapéutica. Por ejemplo, se ha observado que inhibidores de MEK de molécula pequeña inhiben el crecimiento de tumores humanos en xenoinjertos de ratones desnudos, (Sebolt-Leopold et al., *Nature-Medicine* 1999, 5 (7), 810-816); Trachet et al., *AACR Apr.* 6-10, 2002, Poster #5426; Teclé, H. IBC 2.sup.nd International Conference of Protein Kinases, Sep. 9-10, 2002), bloquean la alodinia estática en animales (WO 01/05390 publicada el 25 de enero, 2001) e inhiben el crecimiento de células de leucemia mieloide aguda (Milella et al., *J Clin. Invest* 2001, 108 (6), 851-859).
- 50 **[0006]** También se han descrito varios inhibidores de MEK de molécula pequeña en, por ejemplo, WO02/06213, WO 03/077855, WO03/077914, WO2005/051300 y US2006/0030610. Aún existe la necesidad de nuevos inhibidores de MEK como agentes terapéuticos eficaces y seguros para tratar un conjunto de estados patológicos proliferativos, tales como condiciones relacionadas con la hiperactividad de MEK, así como enfermedades moduladas por la cascada de MEK.
- 55 **[0006]** La presente invención se refiere en general a isoindolonas de fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) con actividad anticancerígena y/o antiinflamatoria, y más específicamente con actividad inhibidora de quinasa MEK. Ciertos trastornos hiperproliferativos e inflamatorios se caracterizan por la modulación de la función de quinasa MEK, por ejemplo, mediante mutaciones o la sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la invención y composiciones de los mismos son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como cáncer y/o enfermedades inflamatorias, tales como artritis reumatoide.



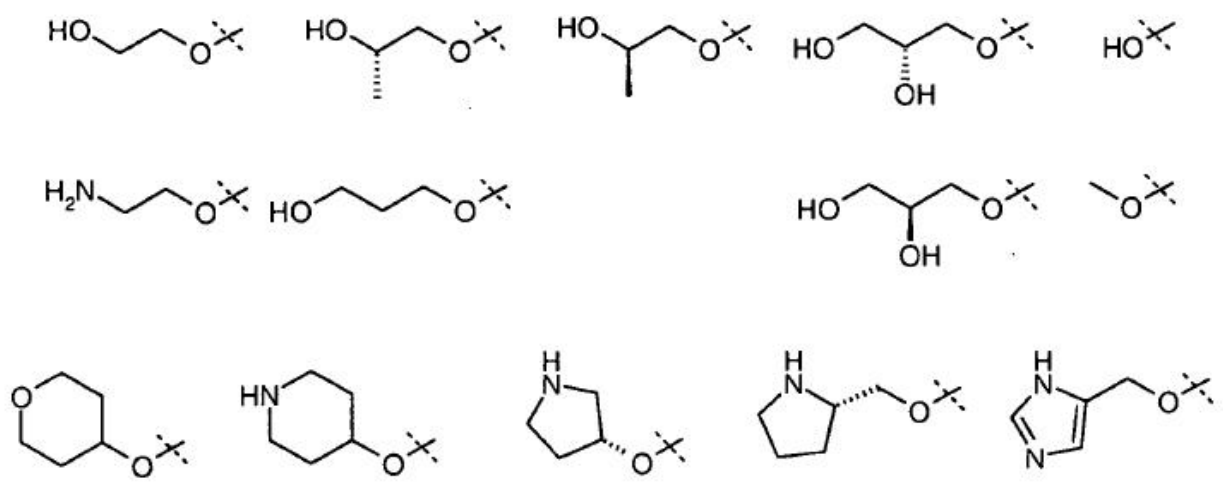
I

o una sal de los mismos, en los que:

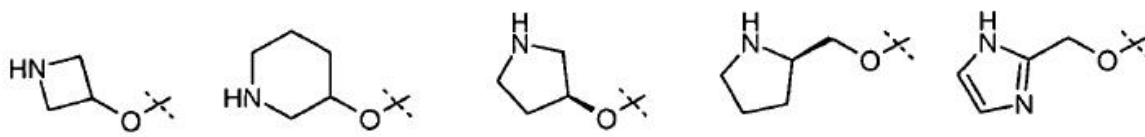
- Z¹ es CR¹R^{1a};
- R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, CF₃, CHF₂, CN u OR^A;
- o R¹ y R^{1a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-5 miembros;
- o R¹ y R^{1a} juntos son (=O) o (=CR^AR^A);
- Z² es CR²;
- R² es H, alquilo C₁-C₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CN, OR^A o NR^AR^A;
- cada R^A es independientemente H o alquilo C₁-C₃;
- Z³ es CR³;
- R³ se selecciona entre H, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;
- R⁴ es H;
- Y es W-C(O)-;
- W es



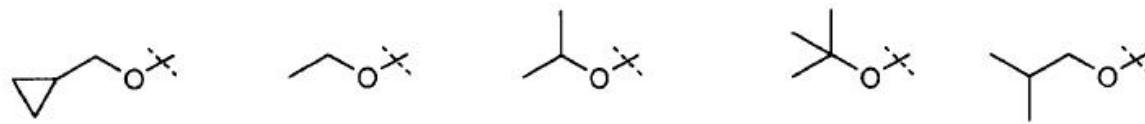
R⁵ es H o alquilo C₁-C₁₂;
X¹ se selecciona entre:



5

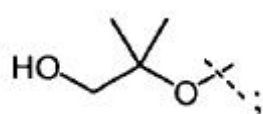


10



15

20



25

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

30

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

35

o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

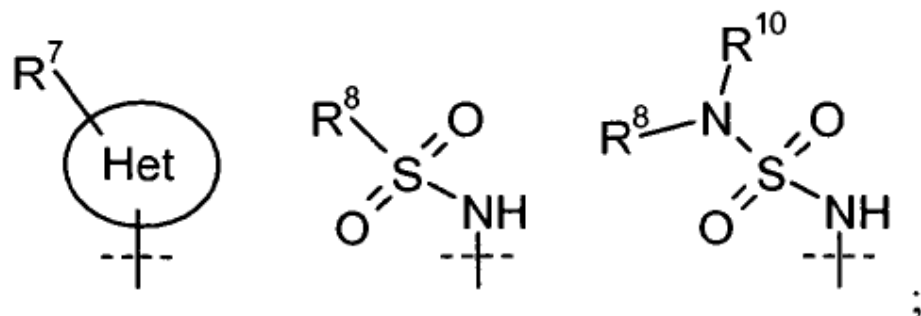
40

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

45

W' es

50



55

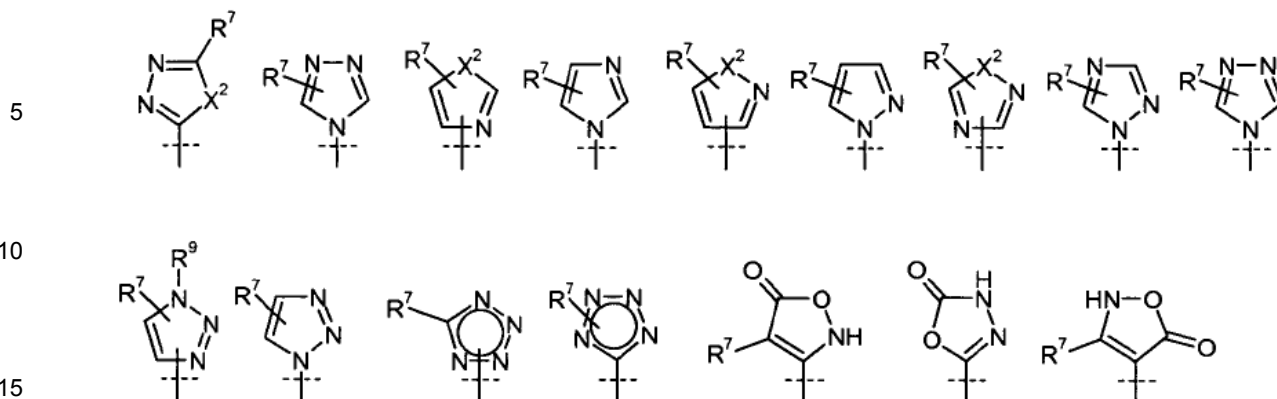
en el que

60



65

es



X^2 es O, S, o NR^9 ;

20 R^7 se selecciona entre H, halógeno, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OP}(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

R^8 se selecciona entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, arilo, carbociclilo, heterociclilo, y heteroarilo;

30 R^9 se selecciona entre H, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{OR}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OP}(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

35 R^{10} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o carbociclilo $\text{C}_3\text{-C}_4$;

R^6 es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$, o $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$;

40 R^6 es H, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$, o $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$; siempre que R^6 y R^6 no sean ambos H a la vez;

p es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2 ó 3;

q es 2 ó 3;

45 en el que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , y R^{15} está opcionalmente de manera independiente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo, $-\text{Si}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{17}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{OR}^{16}$, $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, y R^{21} ;

55 cada uno de R^{16} , R^{17} y R^{18} s independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, en el que dicho alquilo, alquenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, CN, $-\text{OCF}_3$, CF_3 , $-\text{NO}_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, y $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$;

65 o R^{16} y R^{17} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente

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

R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-carbociclilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, y -(CH₂)_n-heteroarilo;

R²¹ es alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, en el que cada miembro de R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);

cada Y' es independientemente O, NR²², o S; y

R²² es H o alquilo C₁-C₁₂.

[0007] La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos, hidratos y/o sales de las mismas) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento anormal de células o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). Las presentes composiciones son también útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

[0008] La presente invención incluye un compuesto de fórmula I para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, sólo o en combinación con un segundo agente quimioterapéutico.

[0009] La presente invención incluye un compuesto de fórmula I para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición del mismo, sólo o en combinación con un segundo agente antiinflamatorio.

[0010] A continuación, se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la presente invención, ejemplos de los cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas que se acompañan. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a estas realizaciones. En cambio, la presente invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir en el alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente invención, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está en ningún modo limitada a los métodos y materiales descritos. El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

[0011] El término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un punto de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono sp², donde el radical alqueniilo incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones

"E" y "Z". Ejemplos incluyen, pero sin limitación, etilenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), y similares.

[0012] El término "alquínilo" se refiere aun radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp. Ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

[0013] Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos en el anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] ó [6,6], o como sistemas puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Entre los ejemplos de carbociclos monocíclicos se incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

[0014] "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-18 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arilos se representan en las estructuras de ejemplo como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los grupos arilo habituales incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares.

[0015] Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente en la presente invención y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) de 3 a 18 átomos en el anillo, en que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de átomos en el anillo C, donde uno o más átomos en el anillo está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales, donde los radicales heterociclos se fusionan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, diazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabíclico[3.1.0]hexanilo, 3-azabíclico[4.1.0]heptanilo, y azabíclico[2.2.2]hexanilo. Los grupos espiro también se incluyen en el alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico donde los átomos en el anillo sustituidos con grupos oxo ($=\text{O}$) son pirimidinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

[0016] El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5 ó 6 miembros e incluye sistemas anulares fusionados (por lo menos uno de los cuales es aromático) de 5-18 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

[0017] Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono o nitrógeno cuando esto sea posible. A modo de ejemplo no limitante, los heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5, ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5, ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, ó 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3, ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, ó 8 de una isoquinolina.

[0018] A modo de ejemplo no limitante, los heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

[0019] El término "halo" (halógeno) se refiere a F, Cl, Br o I. Los heteroátomos presentes en el heteroarilo o heterociclico incluyen las formas oxidadas, tales como $N^+ \rightarrow O^-$, $S(O)$ y $S(O)_2$.

[0020] Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o expansión del cáncer. Para los objetivos de la invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de una enfermedad, el retraso o ralentización de la progresión de una enfermedad, la mejora o paliación del estado de una enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar la supervivencia prolongada en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen aquellos que ya presentan la condición o trastorno, así como aquellos propensos a presentar la condición o trastorno en que la condición o trastorno debe prevenirse.

[0021] La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más de los síntomas de la enfermedad, condición o trastorno concreto descritas en la presente invención. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierto grado, el crecimiento de tumores; y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. Siempre que el fármaco pueda evitar el crecimiento y/o eliminar células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR).

[0022] Los términos "crecimiento anormal de células" y "trastorno hiperproliferativo" se utilizan indistintamente en esta solicitud. "Crecimiento anormal de células", tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, la pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor tirosina quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que tiene lugar la activación de tirosina quinasa aberrante; (3) cualquier tumor que prolifera mediante receptor tirosina quinasa; (4) cualquier tumor que prolifera mediante la activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que tiene lugar la activación de serina/treonina quinasa aberrante.

[0023] Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracterizan habitualmente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, tumores de carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o linfocitoide. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen, cáncer de célula escamosa (por ejemplo, cáncer de célula escamosa epitelial), cáncer de pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo cáncer hepatocelular, cáncer gástrico de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hematoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o útero, carcinoma de glándula salivar, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, leucemia aguda, así como cáncer de cabeza/cerebro y cuello.

[0024] Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sunitinib (SU11248, Pfizer), Letrozole (FEMAR^A®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTX787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatin (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), Leucovorin, Rapamycin (Sirolimus, R^APAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Klina), Lonafamib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes, tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonato de alquilo, tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouona, metudenodopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo alretamina, trietilenemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente, bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo, el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065

(incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo, los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma 1I y caliqueamicina omega1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibiótico enedina de cromoproteínas relacionadas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinoflina, cromomicinis, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de Purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; relleno de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminoevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epitolona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilolínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABR^AXANE™ (sin cremóforo), formulaciones de paclitaxel de nanopartículas modificadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINA® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilomitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de cualquiera de los anteriores.

[0025] También se incluyen en la definición de "agente terapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de la hormona en tumores, tales como antiestrógenos y moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERMs), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regulan la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozole), FEMAR^A® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano del nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente los que inhiben la expresión de genes en los mecanismos de señalización implicados en la proliferación celular aberrante, tal como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER²; (viii) vacunas, tales como vacunas por terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1, tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables. Otros agentes antiangiogénicos incluyen inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteínasa 2), inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteínasa 9), inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), e inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF. Ejemplos de dichos inhibidores de matriz metaloproteínasa útiles que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos/composiciones se describen en WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, Patente U.S. No. 5,863,949, Patente U.S. No. 5,861,510, y EP 780,386. Entre los ejemplos de inhibidores de receptor tirosina quinasa de VEGF se incluyen 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilometoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilopropoxi)-quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), y compuestos, tales como los descritos en Publicaciones PCT Nos. WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, y WO 98/13354).

[0026] Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos que se pueden utilizar en combinación con los presentes compuestos incluyen inhibidores de PI3K (fosfoinositido-3 quinasa), tales como los descritos en Yaguchi et al (2006) Jour of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; US 6703414; y WO 97/15658. Ejemplos específicos de dichos inhibidores de PI3K incluyen SF-1126 (Inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (Inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (Inhibidor de PI3K, Exelixis, Inc.) y GDC-0941 (inhibidor de PI3K, Genentech, Inc.).

[0027] El término "enfermedades inflamatorias" tal como se utilizan en esta solicitud, incluye, pero sin limitación, artritis reumatoide, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el pulmón, enfermedad fibrótica en el hígado y el riñón, enfermedad de Crohn, lupus, enfermedad dérmica, tales como psoriasis, eczema y escleroderma, osteoartritis, esclerosis múltiple, asma, enfermedades y trastornos relacionados con complicaciones diabéticas, fallo orgánico fibrótico en órganos, tales como pulmón, hígado, riñón y complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tales como síndrome coronario agudo.

[0028] Un "agente antiinflamatorio" es un compuesto útil en el tratamiento de la inflamación. Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes terapéuticos de proteína inyectables, tales como Enbrel®, Remicade®, Humira® y Kinaret®. Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (NDICHOs), tales como ibuprofeno o aspirina (que reducen el hinchamiento y alivia el dolor); fármacos antireumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), tales como metotrexato; 5-aminosalicilatos (sulfasalazina y agenes libres de sulfato); corticosteroides; inmunomoduladores, tales como 6-mercaptoputina ("6-MP"), azatioprina ("AZA"), ciclosporinas, y modificadores de respuesta biológica, tales como Remicade® (infiximab) y Enbrel.RTM. (etanercept); factores de crecimiento de fibroblastos; factores de crecimiento derivados de plaquetas; bloquadores de enzimas, tales como Arava.RTM. (leflunomida); y/o un agente protector de cartílagos, tal como ácido hialurónico, glucosamina, y condroitina

[0029] El término "profármaco", tal como se utiliza en esta solicitud, se refiere a una forma precursora o derivada de un compuesto de la invención que es capaz de ser activada o convertida enzimáticamente o hidrolíticamente en la forma parental más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen éster, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos que contienen aminoácidos D, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β-lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluoridina que se pueden convertir en el fármaco libre citotóxico más activo. Ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivar en una forma de profármaco para utilizar en esta invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos, tales como los descritos anteriormente.

[0030] Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar utilizando técnicas de rutina conocidas en el sector y se pueden determinar sus actividades utilizando pruebas, tales como las descritas en la presente invención. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación hidroxilación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, división enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la presente invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

[0031] Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivos que es útil para la administración de un fármaco (tal como los inhibidores de MEK descritos en la presente invención y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen normalmente en forma de bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

[0032] El término "prospecto" se utiliza para referirse a instrucciones incluidas normalmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos que contienen la información sobre las indicaciones, utilización, dosis, administración, contraindicaciones y/o avisos referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos.

[0033] El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con la imagen especular de su referencia, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se superponen con la imagen especular de su referencia.

[0034] El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una constitución química y conectividad idéntica, pero diferentes orientaciones de sus átomos en el espacio que no se pueden interconvertir mediante rotación sobre los enlaces simples.

5 **[0035]** “Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imagen especular entre sí. Los diastereómeros presentan propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividad. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como cristalización, electroforesis y cromatografía.

10 **[0036]** “Enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

15 **[0037]** Las definiciones estereoquímicas y convenciones utilizadas en general en la presente invención siguen el documento S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la moléculas sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para indicar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) ó l que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imagen especular entre sí. Un estereoisómero específico también puede referirse como un enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo como una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, que puede tener lugar cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

25 **[0038]** El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos electrones de enlace.

35 **[0039]** La frase “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención. Ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesiloato”, etanosulfonato, benenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)) sales, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), y sales de amonio. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser un grupo orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

40 **[0040]** Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanolsulfónico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

50 **[0041]** Si el compuesto de la presente invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Entre los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primaria, secundaria y terciaria, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio,

calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

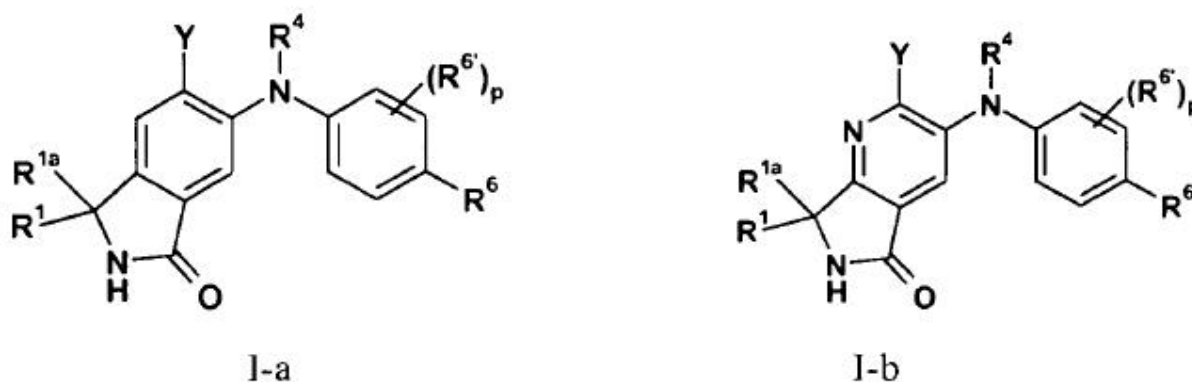
[0042] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición deben ser compatibles química y/o toxicológicamente con los ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero tratado con los mismos.

[0043] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

[0044] El término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se utiliza habitualmente para bloquear o proteger una función particular, a la vez que reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amina" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amina en el compuesto. Entre los grupos protectores de amina adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benziloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la función hidroxilo. Entre los grupos protectores adecuados se incluyen acetilo y triaquisililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a una sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la función carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo habituales incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo, y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su utilización, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[0045] Los términos "compuestos de la presente invención", "compuestos de la invención" "compuestos de fórmula I", "isoindolonas" e "isoindolonas de fórmula I", a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos/isoindolonas de fórmula I y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) y profármacos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, las estructuras aquí representadas también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, en los que uno o más átomos de hidrógeno son sustituidos por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono son sustituidos por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , se encuentran dentro del alcance de la invención.

[0046] En una realización de la presente invención, los compuestos son de la fórmula I-a (es decir, Z^1 es CR^1R^{1a}) o I-b (es decir, Z^1 es CR^1R^{1a}) y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, o tal como se define en la realización descrita anteriormente.



[0047] En una realización de la presente invención, Z^1 es CR^1R^{1a} y R^1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. En otra realización, R^1 es H, y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. En otra realización, R^1 es metilo, y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0048] En otra realización de la presente invención, Z^1 es CR^1R^{1a} y R^{1a} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. En otra realización, R^{1a} es H, y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. En otra realización, R^{1a} es metilo, y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0049] En otra realización de la presente invención, Z^1 es CR^1R^{1a} y R^1 y R^{1a} es H o alquilo C_1-C_3 ; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. En otra realización, R^1 y R^{1a} son H, y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. En otra realización, R^1 y R^{1a} son metilo, y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0050] En otra realización de la presente invención, Z^1 es CR^1R^{1a} y R^1 y R^{1a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-5 miembros o R^1 y R^{1a} pueden ser =O; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

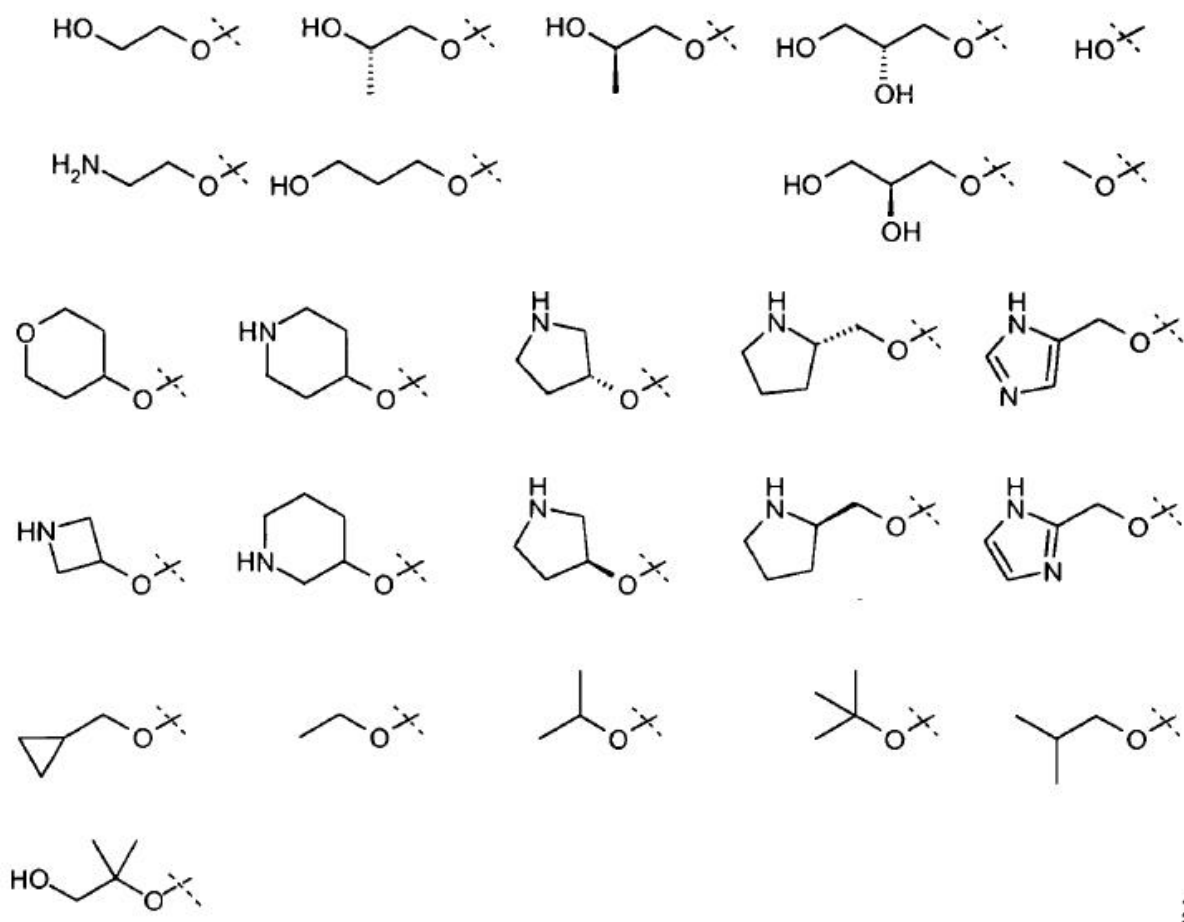
[0051] En otra realización de la presente invención, Z^1 es CR^1R^{1a} y R^1 y R^{1a} junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo carbocíclico de 3 miembros; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente.

[0052] En otra realización de la presente invención, R^4 es H; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores. En otra realización de la presente invención, R^4 es H; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0053] En otra realización de la presente invención, R^5 es H o metilo; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

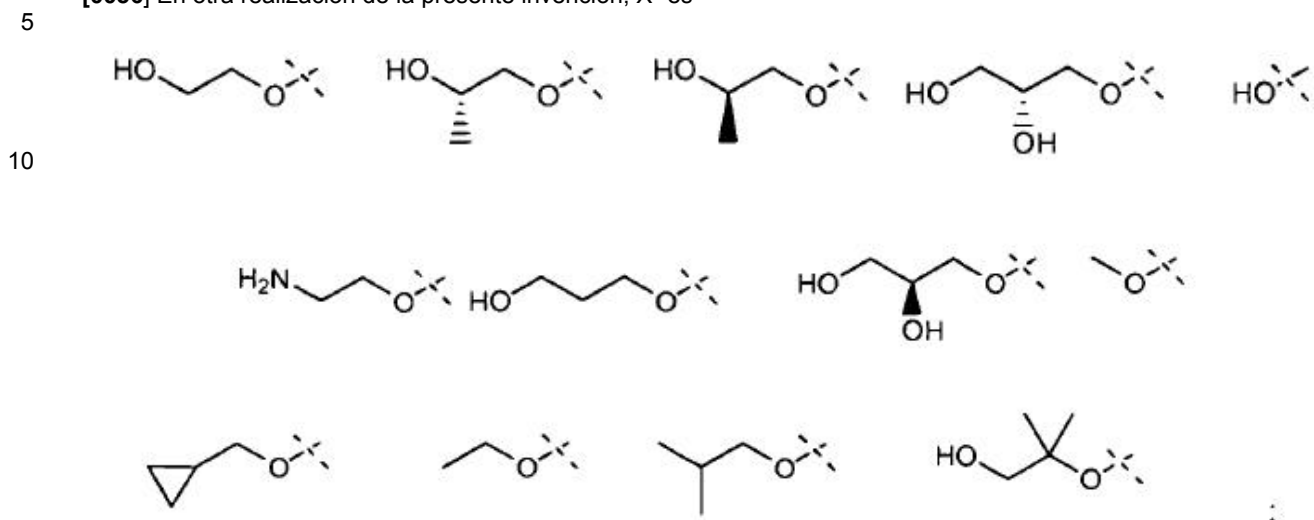
[0054] En otra realización de la presente invención, R^5 es H; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0055] En otra realización de la presente invención, X^1 es:



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

[0056] En otra realización de la presente invención, X¹ es



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

[0057] En una realización de la presente invención, W es -OR^{11'} en el que R^{11'} es H o alquilo C₁-C₁₂; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0058] En otra realización de la presente invención, W es -OR^{11'} en el que R^{11'} es H; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0059] En otra realización de la presente invención, W es -OR^{11'} en el que R^{11'} es alquilo C₁-C₆; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0060] En una realización de la presente invención, W' es -NHSO₂R⁸; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0061] En una realización de la presente invención, R⁶ es halógeno, alquínilo C₂-C₈, carbociclilo, o -SR¹⁶; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0062] En otra realización de la presente invención, R⁶ es halógeno, alquínilo C₂-C₃, carbociclilo C₃, o -SR¹⁶; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0063] En otra realización de la presente invención, R⁶ es Br, I, SME, carbociclilo C₃, o alquínilo C₂; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

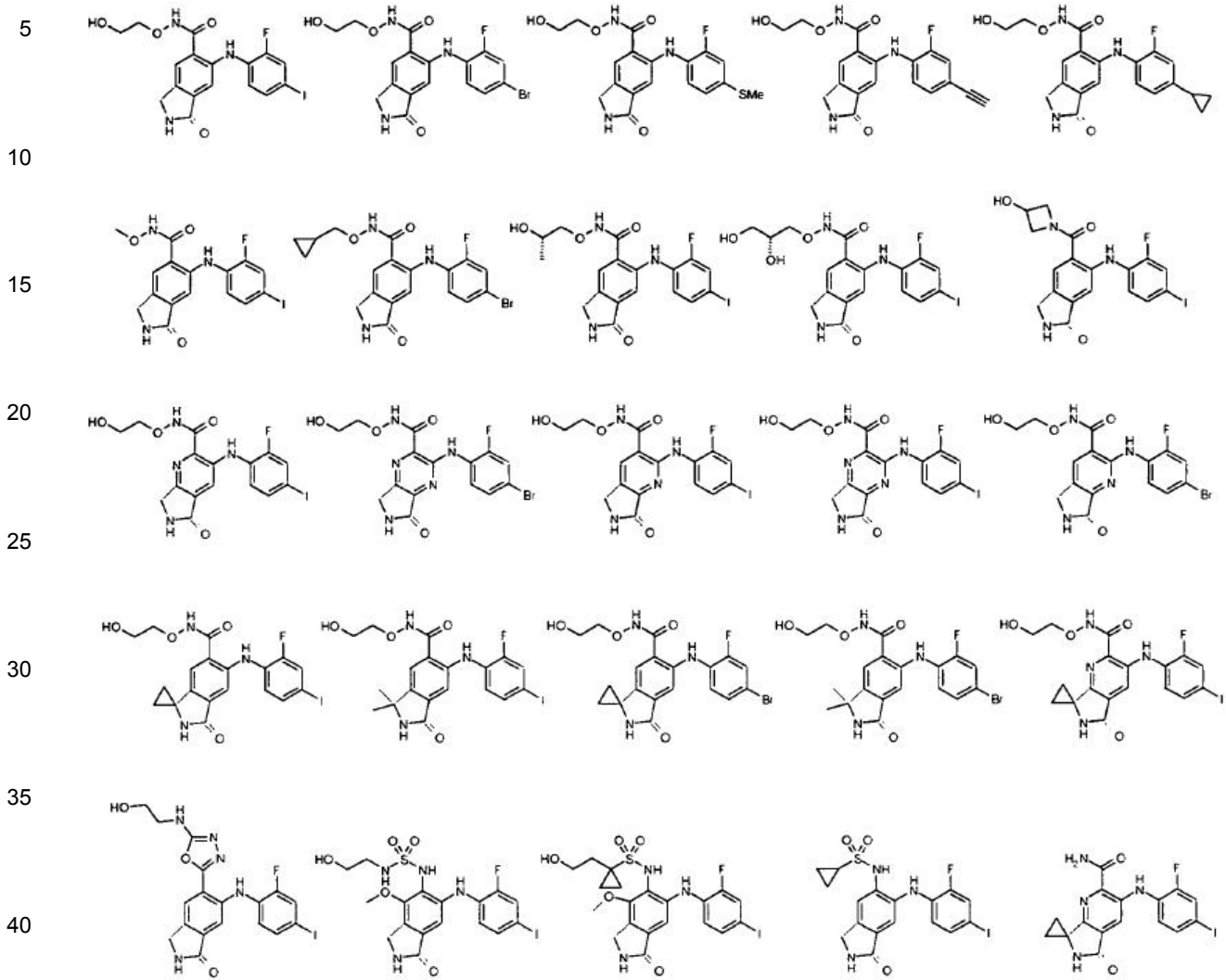
[0064] En una realización de la presente invención, R⁶ es H, halógeno, o alquilo C₁-C₃; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0065] En una realización de la presente invención, R⁶ es H, F, Cl o metilo; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0066] En otra realización de la presente invención, R⁶ es F o Cl; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0067] En una realización de la presente invención, p es 1 ó 2; y todas las otras variables son tal como se definen en la fórmula I, I-a o I-b, o tal como se definen en cualquiera de las realizaciones anteriores.

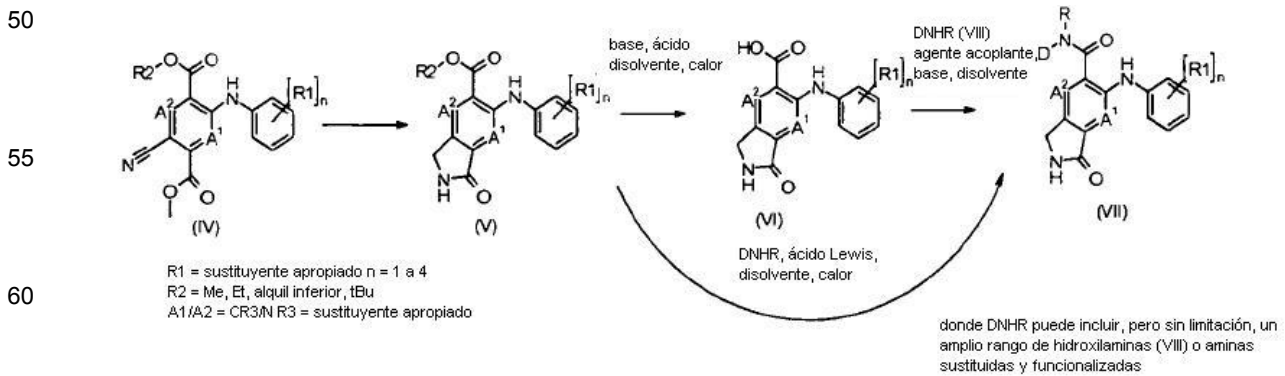
[0068] Otra realización de la presente invención incluye compuestos descritos en el EJEMPLO 5 y los siguientes compuestos:



[0069] Preparación de compuestos de fórmula I

[0070] Los compuestos de fórmula I se pueden preparar según el esquema 1.

Esquema 1



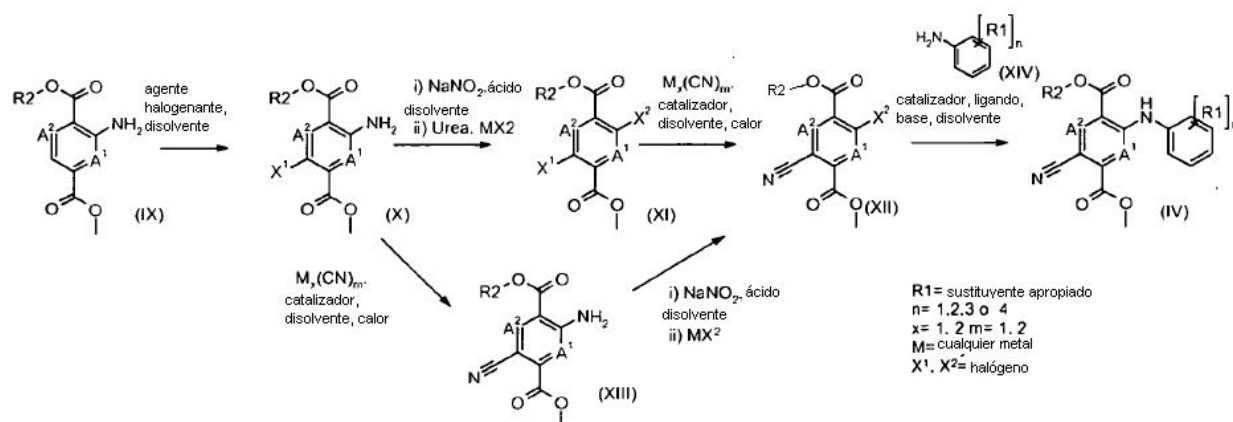
[0071] Los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante ciclación reductora utilizando un agente reductor, tal como hidruro de cobalto (formado in-situ a partir de la reacción de borohidruro de sodio con cloruro de cobalto (II) en un disolvente, tal como metanol a una temperatura de -20°C a 5°C. De manera alternativa, los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante la reducción bajo presión de hidrógeno (1-5 bar) en un disolvente, tal como metanol o etanol, en presencia de un catalizador, tal como níquel Raney.

[0072] Los compuestos de fórmula (VI) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (V), en los que R2= Me, etilo, otro alquilo mediante la reacción con una base, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente, tal como etanol o metanol, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. Cuando R2= tBu, los compuestos de fórmula (VI) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (V) mediante el tratamiento con un ácido, tal como TFA, puro, o en presencia de un disolvente, tal como DCM, a una temperatura desde 0°C hasta reflujo. Alternativamente, cuando R2 = Me, la saponificación se puede realizar bajo condiciones no básicas mediante el tratamiento con un ácido de Lewis, tal como óxido de bis(tri-n-butilestaño) en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo.

[0073] Los compuestos de fórmula (VI) pueden reaccionar con una hidroxilamina funcionalizada de fórmula (VIII) (disponible comercialmente o preparada según el esquema 3) o una amina, y un agente de acoplamiento adecuado, tal como hexafluoro-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o N,N'-diciclohexilcarbodiimida en presencia de N-hidroxi-1,2,3-enzotriazol, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, o diclorometano a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente, para obtener los compuestos de fórmula (VII). Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII) se pueden obtener directamente a partir de compuestos de fórmula (V) mediante la reacción con una amina o hidroxilamina DNHR (VIII) en presencia de un ácido de Lewis, tal como trimetil aluminio, en un disolvente, tal como DCM, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo.

[0074] Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar según el esquema 2.

Esquema 2

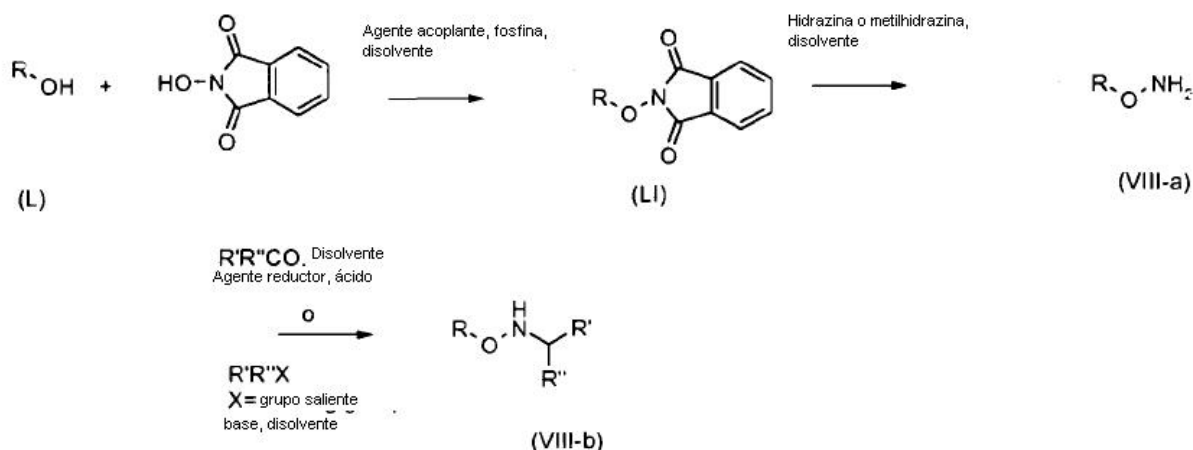


[0075] Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XII) mediante la reacción con una anilina de fórmula (XIV) (que incorpora los sustituyentes R¹ apropiados), en presencia de un catalizador, tal como tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) o acetato de paladio (II), una base, tal como fosfato de potasio o carbonato de cesio, un ligando, tal como Xantphos o 2-diciclohexilfosfina-2',6'-(diisopropoxi)bifenilo, un disolvente adecuado, tal como tolueno o DME, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo del disolvente, o bajo radiación de microondas a una temperatura de 70°C a 150°C. Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI) mediante la reacción con un cianuro inorgánico, tal como cianuro de zinc (II) en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) en un disolvente, tal como DMF a una temperatura desde 50°C hasta reflujo o bajo radiación de microondas a una temperatura de 100°C a 190°C. Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (X) mediante la reacción con un agente diazotizante, tal como nitrito de sodio, en un disolvente, tal como acetona, en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, a una temperatura desde -25°C hasta temperatura ambiente, seguido de un tratamiento del compuesto diazo intermedio con urea y, a continuación, una sal de haluro, tal como yoduro de potasio. Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (IX) utilizando un reactivo halogenante, tal como bromo, en un disolvente, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como piridina, a una temperatura desde 0°C hasta aproximadamente temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (IX) se pueden obtener comercialmente o prepararse utilizando métodos descritos en la literatura. Alternativamente, los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII) utilizando los métodos descritos para la formación de compuestos (XI) a partir de compuestos de fórmula (X).

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X) utilizando los métodos descritos para la formación de compuestos de fórmula (XII) a partir de los compuestos de fórmula (XI).

[0076] Las hidroxilaminas de fórmula (VIII) se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura o la ruta sintética indicada en el esquema 3.

Esquema 3

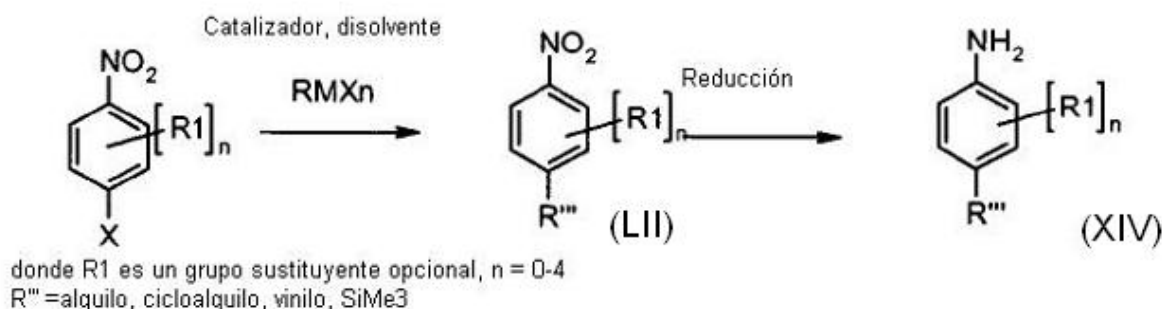


[0077] Los alcoholes primarios o secundarios de fórmula general (L) se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la literatura. Pueden reaccionar con N-hidroxi ftalimida utilizando una fosfina y un reactivo de acoplamiento, tal como azodicarboxilato de dietilo, para proporcionar compuestos de fórmula general (LI).

[0078] Los compuestos de fórmula general (LI) se pueden desproteger utilizando hidrazina o metil hidrazina para proporcionar hidroxilaminas de fórmula general (VIII-a). Los compuestos de fórmula (VIII-a) se pueden modificar adicionalmente mediante aminación reductora con aldehídos o cetonas utilizando un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borano-piridina en una disolvente, tal como dicloroetano, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo. Además, los compuestos de fórmula (VIII-a) se pueden modificar adicionalmente mediante alquilación con un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano, para proporcionar hidroxilaminas de fórmula general (VIII-b).

[0079] Las anilinas de fórmula general (XIV) utilizadas en las reacciones de acoplamiento cruzado descritas anteriormente se pueden preparar utilizando métodos descritos en la literatura o según el Esquema 4.

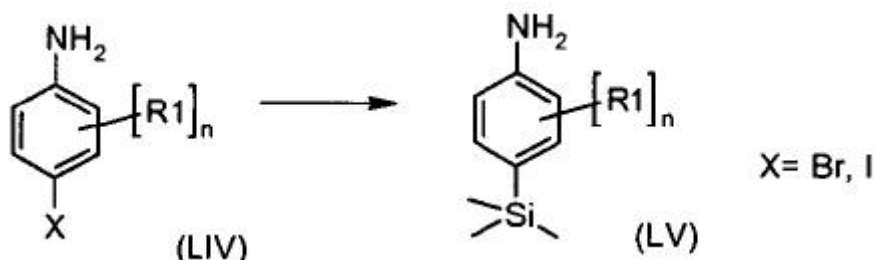
Esquema 4



[0080] El benceno 1-cloro-4-nitro sustituido se pueden hacer reaccionar con un RMX_n metálico, tal como ácido ciclopropil borónico o hexametildisilazano, en un disolvente tal como xileno, utilizando un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, a una temperatura desde temperatura ambiente hasta reflujo para producir los compuestos de fórmula (LII). El grupo nitro se puede reducir utilizando métodos descritos en la literatura, tal como una reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, y en un disolvente, tal como etanol o acetato de etilo a temperatura ambiente, para producir los compuestos de fórmula (LIII).

[0081] Las anilinas de fórmula (XIV) se pueden preparar según el esquema 5.

Esquema 5



[0082] Se pueden hacer reaccionar 4-bromo o yodo anilinas de fórmula (LIV) con por lo menos 2 equivalentes de una base organometálica fuerte, tal como n-butil litio en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de -100°C a -20°C , seguido de la desactivación del intermedio de especies de aril litio con un electrófilo, tal como cloruro de trimetil sililo, para producir los compuestos de fórmula (LV).

[0083] Se entenderá que cuando existen grupos funcionales apropiados, los compuestos de fórmula (I) o cualquier intermedio utilizado en su preparación se pueden derivar mediante uno o más métodos sintéticos estándar utilizando reacciones de sustitución, oxidación, reducción o división. Entre las estrategias de sustitución particulares se incluyen procedimientos convencionales de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, halogenación, nitración, formilación y acoplamiento.

[0084] Por ejemplo, los grupos bromuro o cloruro de arilo se pueden convertir a yoduros de arilo utilizando una reacción de Finkelstein que utiliza una fuente de yoduro, tal como yoduro de sodio, un catalizador, tal como yoduro de cobre y un ligando, tal como trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexano diamina en un disolvente tal como 1,4-dioxano y calentando la mezcla de reacción a temperatura de reflujo. Los aril trialquilsilanos se pueden convertir en yoduros de arilo mediante el tratamiento del silano con una fuente de yoduro, tal como monocloruro de yodo, en un disolvente tal como diclorometano con o sin un ácido de Lewis, tal como tetrafluoroborato de plata a una temperatura desde -40°C hasta reflujo.

[0085] En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria ($-\text{NH}_2$) se pueden alquilar utilizando un proceso de alquilación reductora que utiliza un aldehído o una cetona y un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético alrededor de temperatura ambiente. Los grupos de amina secundaria ($-\text{NH}-$) se pueden alquilar de manera similar utilizando un aldehído.

[0086] En un ejemplo adicional, los grupos de amina primaria o secundaria se pueden convertir en grupos amida ($-\text{NHCOR}'$ o $-\text{NRCOR}'$) mediante acilación. La acilación se puede conseguir mediante la reacción con un cloruro de ácido apropiado en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, o mediante la reacción con un ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio) en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. De manera similar, los grupos amina se pueden convertir en grupos sulfonamida ($-\text{NHSO}_2\text{R}'$ o $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$) mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los grupos amina primaria o secundaria se pueden convertir en grupos urea ($-\text{NHCONR}'\text{R}''$ o $-\text{NRCONR}'\text{R}''$) mediante la reacción con un isocianato apropiado en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

[0087] Se puede obtener una amina ($-\text{NH}_2$) mediante la reducción de un grupo nitro ($-\text{NO}_2$), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono, en un disolvente, tal como, acetato de etilo o un alcohol por ejemplo metanol. Alternativamente, la transformación se puede llevar a cabo mediante reducción química utilizando, por ejemplo, un metal, por ejemplo estaño o hierro, en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico.

[0088] En un ejemplo adicional, se pueden obtener grupos amina ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$) mediante la reducción de nitrilos ($-\text{CN}$), por ejemplo mediante hidrogenación catalítica utilizando por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio sobre un soporte, tal como carbono, o níquel Raney, en un disolvente, tal como un éter, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura desde -78°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

[0089] En un ejemplo adicional, los grupos amina ($-\text{NH}_2$) se pueden obtener a partir de grupos ácido carboxílico

(-CO₂H) mediante la conversión en la correspondiente acil azida (-CON₃), reestructuración Curtius y la hidrólisis del isocianato resultante (-N=C=O).

5 [0090] Los grupos aldehído (-CHO) se pueden convertir en grupos amina (-CH₂NR'R'') mediante aminación reductora utilizando una amina y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, o un alcohol, tal como etanol, cuando sea necesario, en presencia de un ácido, tal como ácido acético alrededor de temperatura ambiente.

10 [0091] En un ejemplo adicional, los grupos aldehído se pueden convertir en grupos alqueno (-CH=CHR') mediante la utilización de la reacción de Wittig o Wadsworth-Emmons utilizando un fosforano o fosfonato adecuado bajo condiciones estándar conocidas por los expertos en la materia.

15 [0092] Los grupos aldehído se pueden obtener mediante la reducción de grupos éster (tales como -CO₂Et) o nitrilos (-CN) utilizando hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente adecuado, tal como tolueno. Alternativamente, los grupos aldehído se pueden obtener mediante la oxidación de grupos alcohol utilizando cualquier agente oxidante adecuado conocido por los expertos en la materia.

20 [0093] Los grupos éster (-CO₂R') se pueden convertir en el correspondiente grupo ácido (-CO₂H) mediante una hidrólisis catalizada por ácido o base, dependiendo de la naturaleza del R. Si el R es t-butilo, la hidrólisis catalizada por ácido se puede conseguir por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente acuoso, o mediante el tratamiento con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico en un disolvente acuoso.

25 [0094] Los grupos ácido carboxílico (-CO₂H) se pueden convertir en amidas (CONHR' o -CONR'R'') mediante la reacción con una amina apropiada en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

30 [0095] En un ejemplo adicional, los ácidos carboxílicos se pueden alargar en un carbono (es decir, -CO₂H a -CH₂CO₂H) mediante la conversión al correspondiente cloruro de ácido (-COCl) seguido de la síntesis de Arndt-Eistert.

35 [0096] En un ejemplo adicional, los grupos -OH se pueden generar a partir del correspondiente éster (por ejemplo -CO₂R'), o aldehído (-CHO) mediante reducción, utilizando por ejemplo un hidruro metálico complejo, tal como hidruro de litio y aluminio en dietil éter o tetrahidrofurano, o borohidruro de sodio en un disolvente, tal como metanol. Alternativamente, un alcohol se puede preparar mediante la reducción del correspondiente ácido (-CO₂H), utilizando por ejemplo hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, o utilizando borano en un disolvente, tal como tetrahidrofurano.

40 [0097] Los grupos alcohol se pueden convertir en grupos salientes, tales como átomos de halógeno o grupos sulfonilo, tales como un alquilsulfonilo, por ejemplo trifluorometilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo p-toluensulfonilo utilizando condiciones conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, un alcohol puede reaccionar con cloruro de tionilo en un hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano) para producir el correspondiente cloruro. También se puede utilizar una base (por ejemplo trietilamina) en la reacción.

45 [0098] En otro ejemplo, los grupos alcohol, fenol o amida se pueden alquilar acoplando un fenol o una amida con un alcohol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina y un activador, tal como dietil-, diisopropil-, o dimetilazodicarboxilato. Alternativamente, la alquilación se pueden conseguir mediante desprotonación utilizando una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio seguido de la posterior adición de un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo.

50 [0099] Los sustituyentes halógenos aromáticos en los compuestos se pueden someter a un intercambio de halógeno-metal mediante el tratamiento con una base, por ejemplo, una base de litio, tal como n-butilo o t-butil litio, opcionalmente a baja temperatura, por ejemplo alrededor de -78°C, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, y a continuación se desactiva la reacción con un electrófilo para introducir un sustituyente deseado. De este modo, por ejemplo, se puede introducir un grupo formilo utilizando N,N-dimetilformamida como electrófilo. Los sustituyentes halógenos aromáticos se pueden someter alternativamente a reacciones catalizadas por metales (por ejemplo, paladio o cobre) para introducir, por ejemplo, sustituyentes ácido, éster, ciano, amida, arilo, heterarilo, alqueno, alquino, tio- o amino. Los procedimientos adecuados que se pueden utilizar incluyen los descritos por Heck, Suzuki, Stille, Buchwald o Hartwig.

60 [0100] Los sustituyentes halógenos aromáticos también pueden experimentar un desplazamiento nucleofílico después de la reacción con un nucleófilo apropiado, tal como una amina o un alcohol. De manera ventajosa, dicha reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada en presencia de radiación de microondas.

65 [0101] Los compuestos de la presente invención se analizan por su capacidad de inhibir la actividad y la activación de MEK (ensayos primarios) y por sus efectos biológicos en las células en crecimiento (ensayos secundarios) tal

como se describe a continuación. Los compuestos de la presente invención que tienen una IC₅₀ inferior a 5 μM (más preferiblemente inferior a 0,1 μM, lo más preferiblemente inferior a 0,01 μM) en el ensayo de actividad de MEK del Ejemplo 1, una IC₅₀ inferior a 5 μM (más preferiblemente inferior a 1 μM, incluso más preferiblemente inferior a 0,1 μM, lo más preferible inferior a 0,01 μM) en el ensayo de activación de MEK del ejemplo 2, EC₅₀ inferior a 10 μM (más preferiblemente inferior a 1 μM, incluso más preferiblemente inferior a 0,5 μM, lo más preferiblemente inferior a 0,1 μM) en el ensayo de proliferación celular del Ejemplo 3, y/o EC₅₀ inferior a 10 μM (más preferiblemente inferior a 1 μM, incluso más preferiblemente inferior a 0,5 μM, lo más preferible inferior a 0,1 μM) en el ensayo de fosforilación de ERK del ejemplo 4, son útiles como inhibidores de MEK.

5 [0102] La presente invención incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable). La presente invención también incluye una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) y un portador (un portador farmacéuticamente aceptable), que comprende además un segundo agente quimioterapéutico y/o un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en la presente invención. Las presentes composiciones son útiles para inhibir el crecimiento anormal de célula o tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano). Las presentes composiciones son también útiles para tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero (por ejemplo, humano).

20 [0103] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar una enfermedad autoinmune, un trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, humano). Entre los ejemplos de dichas enfermedades/trastornos se incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad de riñón poliquístico, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo del trasplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo del trasplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático, e infecciones virales, tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr virus (EBV). El dolor crónico, para los objetivos de la presente invención, incluye, pero sin limitación, dolor idiopático y dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia, hipotiroidismo, inflamación, artritis, y dolor después de las operaciones. El dolor neuropático se asocia con numerosas condiciones que incluyen, pero sin limitación, inflamación, dolor después de las operaciones, dolor del miembro fantasma, dolor de trasero, gota, neuralgia trigeminal, dolor herpético o postherpético agudo, causalgia, neuropatía diabética, avulsión del plexo, neuroma, vasculitis, infección viral, lesión por aplastamiento, lesión por constricción, lesión tisular, amputación de extremidades, dolor de artritis y lesión nerviosa entre el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.

35 [0104] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para tratar la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes) en un mamífero (por ejemplo, humano).

40 [0105] Los presentes compuestos y composiciones también son útiles para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, humano).

45 [0106] La presente invención incluye un método de inhibición del crecimiento anormal de células o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos. También se incluyen en la presente invención, un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos.

50 [0107] La presente invención incluye un método de inhibición del crecimiento anormal de células o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico, tal como los descritos en el presente documento. La presente invención también incluye un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una composición de los mismos, en combinación con un segundo agente antiinflamatorio, tal como los descritos en el presente documento.

55 [0108] La presente invención incluye un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune, trastorno destructor de huesos, trastornos proliferativos, enfermedad infecciosa, enfermedad viral, enfermedad fibrótica o enfermedad neurodegenerativa en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y/o sales del mismo) o una

65

composición de los mismos, y que comprende además opcionalmente un segundo agente quimioterapéutico. Ejemplos de dichas enfermedades/trastornos incluyen, pero sin limitación, diabetes y complicaciones de la diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis, rinitis y dermatitis atópica, enfermedad renal e insuficiencia renal, enfermedad renal poliquística, insuficiencia cardíaca congestiva, neurofibromatosis, rechazo del trasplante de órganos, caquexia, apoplejía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, rechazo del trasplante de órganos, enfermedad de Alzheimer, dolor crónico o neuropático e infecciones virales, tales como VIH, virus de la hepatitis (B) (HBV), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr virus (EBV).

[0109] La presente invención incluye un método de tratamiento de la pancreatitis o enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico.

[0110] La presente invención incluye un método de prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero (por ejemplo, humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico.

[0111] La presente invención incluye un método de utilización de los presentes compuestos para el diagnóstico o tratamiento in vitro, in situ, e in vivo de células de mamíferos, organismos o condiciones patológicas asociadas.

[0112] También se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el fin de eliminar y/o inhibir el crecimiento de dichas células. Por consiguiente, la presente invención se refiere además a un método de sensibilización de células anormales en un mamífero (por ejemplo, humano) para el tratamiento con radiación que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (y/o solvatos y sales del mismo) o una composición de los mismos, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de células anormales al tratamiento con radiación.

[0113] La administración de los compuestos de la presente invención (de aquí en adelante "el compuesto o compuestos activos" se puede realizar mediante cualquier método que permita la liberación de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica, por inhalación y administración rectal.

[0114] La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto en tratamiento, la gravedad del trastorno o condición, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico. Sin embargo, una dosis eficaz en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para un humano de 70 kg, esto representaría aproximadamente de 0,05 a 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden utilizar incluso dosis más grandes sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis más grandes se dividan primero en diversas dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

[0115] El compuesto activo se puede aplicar como terapia única o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o antiinflamatorios, por ejemplo los descritos en la presente invención. Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir mediante una dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

[0116] La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación prolongada, solución, suspensión, para inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión estériles, para la administración tópica como pomada o crema o para la administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis exactas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la presente invención como principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

[0117] Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación, si se desea, se pueden tamponar de manera adecuada.

[0118] Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo, para la administración oral, se

5 pueden utilizar comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes de unión, tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son útiles a menudo para la obtención de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden utilizar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen la lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de peso molecular elevado. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo en las mismas se pueden combinar con varios agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

15 **[0119]** Los métodos de preparación de varias composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos o serán evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15.sup.th Edition (1975).

15 EJEMPLOS

Abreviaturas

20 **[0120]**

nBuLi	n-Butil litio
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CD ₃ OD	Metanol deuterado
25 CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
30 Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	Clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Dietil éter
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
35 HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
I ₂	Monocloruro de yodo
IMS	Alcohol metilado industrial
40 LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
45 Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd ₂ dba ₃	Tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Si-PPC	Cartucho para cromatografía "flash" de sílice preenvasado: Isolute® SPE, Biotage SNAP ® o ISCO Rediseq®
50 SCX-2	Isolute ® sorbente basado en sílice con un grupo funcional de ácido propilsulfónico unido químicamente
THF	Tetrahidrofurano

[0121] Condiciones experimentales generales

55 **[0122]** Se registraron espectros RMN de ¹H a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro Varian Unity Inova (400MHz) con una sonda de 5 mm de triple resonancia. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm en relación a tetrametilsilano. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: br = señal amplia, s = singulete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete.

60 **[0123]** Los experimentos con Cromatografía Líquida de Alta – Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (RT) e iones de masa asociados se realizaron utilizando uno de los siguientes métodos.

65 **[0124]** Método. A: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Waters Micromass ZQ unido a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con un detector con dispositivo de diodos. Este sistema utiliza una columna Higgins Clipseus 5 micras C18 de 100 x 3,0mm y una velocidad de flujo de 1 ml/ minuto. El sistema inicial de disolventes fue un 95% agua que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente A) y acetonitrilo al

5% que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) para el primer minuto seguido de un gradiente de hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante los siguientes 14 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 5 minutos más.

5 **[0125]** Método B: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo Waters Platform LC unido a un sistema de LC Hewlett Packard HP1100 con un detector con dispositivo de diodos y 100 automuestreadores en posición utilizando una columna Phenomenex Luna C 18 (2) de 30 x 4,6mm y una velocidad de flujo de 2 ml/min. El sistema de disolventes fue un 95% agua que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente A) y acetronitrilo al 5% que contenía ácido fórmico al 0,1% (disolvente B) para los primeros 0,5 min seguido de un
10 gradiente de hasta un 5% de disolvente A y un 95% de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 0,5 minutos más.

15 **[0126]** Método C: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cuadrupolo PE Sciex API 150 EX unido a un sistema LC Shimadzu LC-10AD con un detector con dispositivo de diodos y 225 automuestreadores en posición utilizando una columna Kromasil C18 de 50 x 4,6mm y una velocidad de flujo de 3 ml/minuto. El sistema de disolventes fue un gradiente que empezaba con 100% de agua con TFA al 0,05% (disolvente A) y 0% de acetronitrilo con TFA al 0,0375% (disolvente B), subiendo hasta un 10% de disolvente A y un 90% de disolvente B durante 4 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 0,5 minutos más.

20 **[0127]** Método D: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cromatografía líquida Agilent Technologies unido a un sistema LC Agilent Technologies Series 1200 con un detector con dispositivo de diodos utilizando una columna Zorbax 1,8 micras SB-C18 de 30 x 2,1 mm con un flujo de 1,5 ml/minuto. El sistema inicial de disolventes fue de 95% de agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente A) y 5% de acetronitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente B), seguido de un gradiente hasta 5% de disolvente A y 95% de
25 disolvente B durante 1,5 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 1 minuto más.

30 **[0128]** Método E: Los experimentos se realizaron en un espectrómetro de masas con cromatografía líquida Agilent Technologies unido a un sistema LC Agilent Technologies Series 1200 con un detector con dispositivo de diodos utilizando una columna Zorbax 1,8 micras SB-C18 de 30 x 2,1 mm con un flujo de 0,6 ml/minuto. El sistema inicial de disolventes fue de 95% de agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente A) y 5% de acetronitrilo que contenía ácido trifluoroacético al 0,05% (disolvente B), seguido de un gradiente hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B durante 9,0 minutos. El sistema final de disolventes se mantuvo constante durante 1 minuto más.

35 **[0129]** Se llevaron a cabo experimentos con microondas utilizando un Personal Chemistry Emrys Initiator™ o Optimizer™, que utiliza un resonador de modo individual y un ajuste de campo dinámico, produciendo ambos reproducibilidad y control. Se puede conseguir una temperatura de 40-250°C y alcanzar presiones de hasta 20 bar.

[0130] EJEMPLO 1: Ensayo de MEK (ensayo de actividad de MEK)

40 **[0131]** Se utiliza MEK1 mutante humana activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática a una concentración final en el ensayo de quinasa de 15 nM.

45 **[0132]** El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 50 μM utilizando GST-ERK1 recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando reactivos HTRF suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofocianina (XL665) y un anticuerpo de ERK anti-fosfo (Thr202/Tyr204) conjugado a criptato de europio. Estos se utilizan a una concentración final de 4 μg/ml y 0,84 μg/ml, respectivamente. El anticuerpo anti-fosfo reconoce ERK1 fosforilada por duplicado en Thr202 y Tyr204. Cuando ambos anticuerpos están unidos a ERK1 (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina tiene lugar después de la excitación a
50 340 nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.

55 **[0133]** Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.

[0134] La IC₅₀ se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).

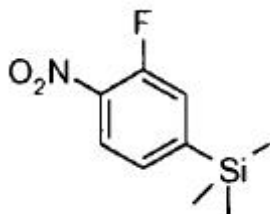
[0135] El compuesto del título del ejemplo 5 mostró una IC₅₀ inferior a 1 μM en el ensayo descrito en el ejemplo 1.

60 **[0136]** EJEMPLO 2 Ensayo bRaf (ensayo de activación de MEK)

[0137] Se utiliza bRaf mutante activada constitutivamente expresada en células de insectos como fuente de actividad enzimática

65 **[0138]** El ensayo se lleva a cabo durante 30 minutos en presencia de ATP 200 μM utilizando GST-MEK1

- recombinante producido en E. Coli como sustrato. La fosforilación del sustrato se detecta y se cuantifica utilizando HTRF y reactivos suministrados por Cisbio. Estos consisten en un anticuerpo anti-GST conjugado a alofocianina (XL665) y un anticuerpo de MEK anti-fosfo (Ser217/Ser221) conjugado a criptato de europio. El anticuerpo anti-fosfo reconoce MEK fosforilada por duplicado en Ser217 y Ser221 o fosforilada únicamente en Ser217. Cuando ambos anticuerpos están unidos a MEK (es decir, cuando el sustrato está fosforilado), la transferencia de energía desde el criptato a la alofocianina tiene lugar después de la excitación a 340 nm, dando lugar a una emisión de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La fluorescencia se detecta utilizando un fluorímetro multipocillo.
- 5
- [0139] Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%.
- [0140] La IC₅₀ se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).
- 15
- [0141] EJEMPLO 3 Ensayo de proliferación celular
- [0142] Los compuestos se analizan en un ensayo de proliferación celular utilizando las siguientes líneas celulares:
- 20
- [0143] Carcinoma colorectal humano HCT116 (ATCC)
- [0144] Melanoma maligno humano A375 (ATCC)
- [0145] Ambas líneas celulares se mantienen en un medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) complementado con FCS al 10% a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂.
- 25
- [0146] Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83%. Las células se desarrollan durante 72 horas más y se añade a cada pocillo un volumen igual de reactivo CellTiter-Glo (Promega). Esto lisa las células y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP liberado (y por tanto proporcional al número de células en el pocillo) que se puede detectar utilizando un luminómetro multipocillo.
- 30
- [0147] La EC₅₀ se define como la concentración a la que un compuesto determinado consigue el 50% de inhibición del control. Los valores de IC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).
- 35
- [0148] En este ensayo, el compuesto del título del ejemplo 5 mostró una EC₅₀ inferior a 0,5 µM en ambas líneas celulares.
- [0149] EJEMPLO 4 Ensayo basado en células fosfo-ERK
- 40
- [0150] Los compuestos se analizan en un ELISA basado en células fosfo-ERK utilizando las siguientes líneas celulares:
- [0151] Carcinoma colorrectal humano HCT116 (ATCC)
- 45
- [0152] Melanoma maligno humano A375 (ATCC)
- [0153] Ambas líneas celulares se mantienen en un medio DMEM/F12 (1:1) (Gibco) complementado con FCS al 10% a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂.
- 50
- [0154] Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo y después de 24 horas se exponen a diferentes concentraciones de compuestos en DMSO al 0,83%. Las células se desarrollan durante 2h ó 24 h más, se fijan con formaldehído (2% final) y se permeabilizan con metanol. Después de bloquearlas con BSA al 3%-TBST, las células fijadas se incuban con un anticuerpo primario (ERK de conejo anti-fosfo) durante la noche a 4°C. Las células se incuban con yoduro de propidio (colorante fluorescente de ADN) y la detección de p-ERK celular se realiza utilizando un anticuerpo secundario anti-conejo conjugado al colorante fluorescente Alexa Fluor 488 (Molecular probes). La fluorescencia se analiza utilizando el Acumen Explorer (TTP Labtech), un citómetro de microplacas de rastreo por láser y la señal de Alexa Fluor 488 se normaliza a la señal de PI (proporcional al número de células).
- 55
- [0155] La EC₅₀ se define como la concentración a la cual un compuesto determinado consigue una señal a medio camino entre la línea base y la respuesta máxima. Los valores de EC₅₀ se calculan utilizando el paquete de software XLfit (versión 2.0.5).
- 60
- [0156] En este ensayo, el compuesto del título del ejemplo 5 mostró una EC₅₀ inferior a 0,5 µM en la línea celular HCT116.
- 65

[0157] SÍNTESIS DE INDOLONAS**[0158] 2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina**5 **[0159] Método A. Etapa 1: (3-Fluoro-4-nitro-fenil)-trimetilsilano**

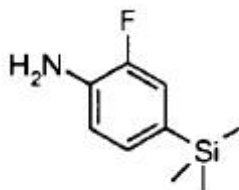
10

15

[0160] Se disolvió 4-cloro-2-fluoro-1-nitro-benceno (97,2 g, 0,55 mol) en xilenos (208 ml) y se añadió hexametildisilano (306 g, 2,78 mol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 20 minutos, a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (16,2 g, 14 mmol) y la mezcla se calentó bajo flujo continuo de argón a 150°C durante 1 hora. A continuación, se ajustó un globo lleno con argón y la mezcla se calentó a 150°C durante 60 horas adicionales. Después de enfriamiento, la mezcla se diluyó con Et₂O y se filtró a través de una almohadilla de sílice de 4 cm. La torta del filtrado se lavó con Et₂O adicional, y los residuos orgánicos combinados se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (SiO₂, eluyente 98:1:1 pentano:CH₂Cl₂: Et₂O) produjo 76,7 g del compuesto del título como un aceite naranja y también fracciones mezcladas. Las fracciones mezcladas se combinaron y concentraron, a continuación se destilaron (110°C, 6 mbar) para producir adicionalmente 7,2 g del compuesto del título (un total de 83,9 g, 71%). ¹H RMN (DMSO-d₆) 0,30 (9H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 11,49, 1,14 Hz), 8,10 (1H, t, J = 7,66 Hz).

20

25

30 **[0161] Método A. Etapa 2: 2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina**

35

40

[0162] Se añadió una emulsión de paladio sobre carbono al 10% en peso (4,0 g) en IMS (25 ml) a una solución de (3-fluoro-4-nitrofenil)-trimetilsilano (62,0 g, 0,29 mol) en IMS (250 mL) y la mezcla de reacción se gaseó con nitrógeno cinco veces y a continuación hidrógeno tres veces. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a una presión de hidrógeno de 3 bar a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno de nuevo antes de filtrar a través de una almohadilla de Celite ® con lavados de acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite marrón claro (53,0 g, cuantitativo). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,16-7,09 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,75 Hz), 6,81 (1H, t, J = 8,16 Hz), 3,78 (2H, s), 0,26 (9H, s).

45

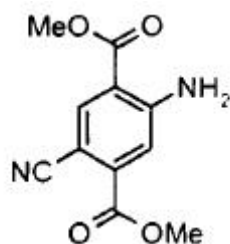
50

[0163] Método B. 2-Fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina

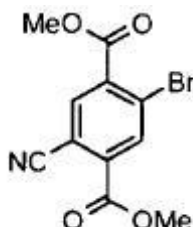
[0164] A una solución de 4-bromo-2-fluoro-fenilamina (114 g, 0,6 mol) en THF anhidro (750 mL) bajo atmósfera inerte a -78°C se añadió una solución 1,6 M de nBuLi en hexanos (1500 mL, 2,4 mol) gota a gota manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. La mezcla de reacción se trató gota a gota con TMSCl (256 mL, 2,0 mol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C durante un periodo de 1 hora y se vertió en HCl 2 M enfriado en hielo (aproximadamente 1L). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos, a continuación se separó la capa orgánica, se lavó con agua, seguido de una solución saturada de carbonato de potasio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título como un aceite marrón claro (89 g, 81%).

55

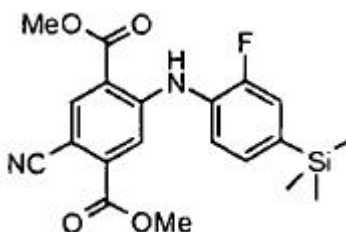
60

[0165] Éster dimetílico del ácido 2-amino-5-ciano-tereftálico

[0166] Se suspendieron en DMF (50 ml) éster dimetílico del ácido 2-amino-5-bromo-tereftálico (15,0 g, 52,1 mmol), cianuro de zinc (II) (6,11 g, 52,1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,0 g, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgaseada se purgó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos, a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con agua caliente (100 ml) y el producto se recogió para producir el compuesto del título como un sólido gris oscuro (12,0 g, 98%). ¹H RMN (d₆-DMSO, 400MHz) 8,11 (1H, s), 7,62 (2H, br s), 7,52 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,85 (3H, s).

[0167] Éster dimetílico del ácido 2-bromo-5-ciano-tereftálico

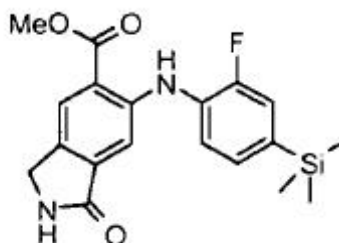
[0168] A una suspensión del éster dimetílico del ácido 2-amino-5-ciano-tereftálico (11,6 g, 49,5 mmol) en ácido bromhídrico (20 ml, 48%) a 0°C se añadió una solución acuosa de nitrato de sodio (55 mmol, 11 ml, 5M). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió bromuro de cobre (I) (7,1 g, 49,5 mmol) como una solución en ácido bromhídrico (10 ml, 48%) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min antes de calentarse a 65°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fracción acuosa se filtró para recuperar el éster dimetílico del ácido 2-amino-5-ciano-tereftálico no reaccionado (7,1 g). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash (SiO₂, gradiente 0-50% de acetato de etilo en ciclohexano) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (1,0 g, 7%). ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) 8,43 (1H, s), 8,19 (1H, s), 4,04 (3H, s), 4,00 (3H, s).

[0169] Éster dimetílico del ácido 2-ciano-5-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)-tereftálico

[0170] Se suspendieron en dioxano (20 ml) el éster dimetílico del ácido 2-bromo-5-ciano-tereftálico (620 mg, 2,1 mmol), 2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamina (419 mg, 2,3 mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (62 mg, 0,10 mmol), fosfato de potasio (486 mg, 2,30 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (29 mg, 0,05 mmol) y la mezcla resultante se purgó con argón. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a

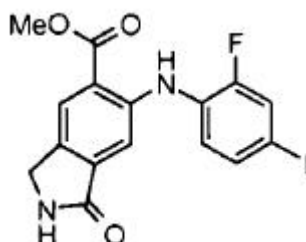
cromatografía flash (SiO₂, gradiente 0-40% de acetato de etilo en ciclohexano) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0,5 g, 60%). LCMS (Método B): R_T = 4,74 min, M+H⁺ = 401.

[0171] Éster metílico del ácido 6-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico



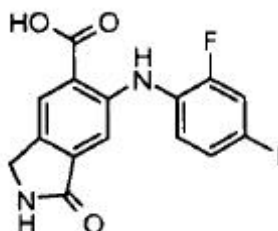
[0172] A una solución del éster dimetílico del ácido 2-ciano-5-(2-fluoro-4-trimetilsilanilfenilamino)-tereftálico (300 mg, 0,75 mmol) en metanol (15 ml) y DCM (2 ml) a 0°C se añadió sílice (1 g) y cloruro de cobalto (II) hexahidratado (357 mg, 1,50 mmol) seguido de borohidruro de sodio (285 mg, 7,50 mmol). Durante la adición del borohidruro de sodio se observaron grandes cantidades de efervescencia y la mezcla de reacción se volvió negra. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se sometió a cromatografía flash (SiO₂, gradiente 0-20% metanol en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (138 mg, 49%). LCMS (Método B): R_T = 4,18 min, 2M+H⁺ = 745 (100%), M+H⁺ = 373 (25%).

[0173] Éster metílico del ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico



[0174] A una solución del éster metílico del ácido 6-(2-fluoro-4-trimetilsilanil-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (284 mg, 0,76 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se añadió una solución de monocloruro de yodo (246 mg, 1,52 mmol) en DCM (1,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (10 mL), a continuación se diluyó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash (SiO₂, gradiente 0-7% metanol en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (220 mg, 68%). LCMS (Método B): R_T = 3,65 min, 2M+H⁺ = 853.

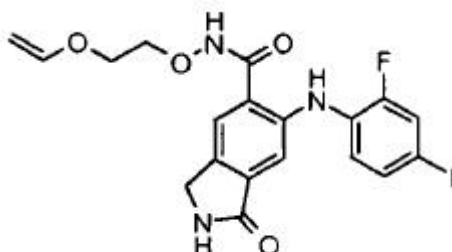
[0175] Ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico



[0176] A una suspensión del éster metílico del ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (220 mg, 0,52 mmol) en IMS (7 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,3 mL, 1M, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, durante las cuales se disolvieron los sólidos.

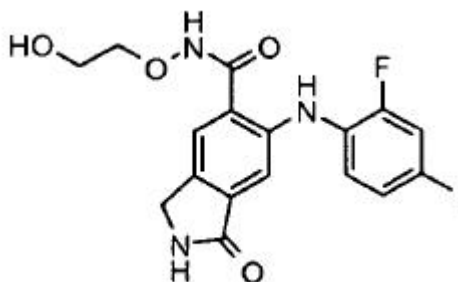
La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el IMS y la solución resultante se acidificó hasta pH ~5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (1 M) causando la formación de un precipitado. El producto se recogió mediante filtración y se secó al vacío a 45°C para producir el compuesto del título como un sólido marrón (250 mg, >100%). LCMS (Método B): $R_T = 3,07$ min, $M+MeCN+H^+ = 454$.

[0177] (2-viniloxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico



[0178] Se disolvieron en DMF (10 mL) ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (209 mg, 0,52 mmol), O-(2-viniloxi-etil)-hidroxilamina (58 mg, 0,56 mmol), HOBT (77 mg, 0,56 mmol), clorhidrato de EDCI (109 mg, 0,56 mmol) y DIPEA (96 mL, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) y la fracción acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash (SiO_2 , gradiente 0-10% metanol en DCM) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (100 mg, 40%). LCMS (Método B): $R_T = 3,32$ min, $2M+H^+ = 995$.

[0179] EJEMPLO 5: (2-hidroxi-etoxi)-amida del ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico



[0180] A una solución de (2-viniloxietoxi)-amida del ácido 6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-carboxílico (100 mg, 0,20 mmol) en metanol (7 mL) se añadió ácido clorhídrico (1 mL, 1M, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se trituró con acetato de etilo caliente. El producto se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título como un sólido beige pálido (58 mg, 61%). LCMS (Método A): $R_T = 7,64$, $M+H^+ = 472$, 1H RMN ($DMSO-d_6$) 11,89 (1 H, s), 9,00 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 7,68-7,62 (2 H, m), 7,49-7,45 (1 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,17 (1 H, t, $J = 8,63$ Hz), 4,69 (1 H, s), 4,28 (2 H, s), 3,89 (2 H, t, $J = 4,82$ Hz), 3,58 (2 H, t, $J = 4,73$ Hz).

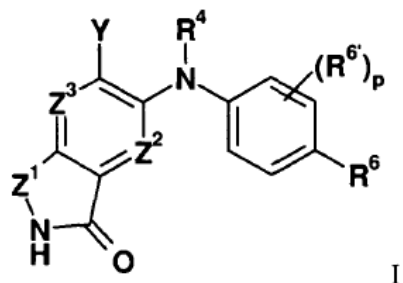
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:

5

10

15



I

o una sal del mismo, en el que:

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Z¹ es CR¹R^{1a};

R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, CF₃, CHF₂, CN u OR^A;

o R¹ y R^{1a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3-5 miembros;

o R¹ y R^{1a} juntos son (=O) o (=CR^AR^A);

Z² es CR²;

R² es H, alquilo C₁-C₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CN, OR^A o NR^AR^A;

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

Z³ es CR³;

R³ se selecciona entre H, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹,

-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹,

-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹,

-(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹),

-(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹,

-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹,

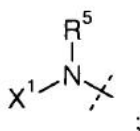
-(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈,

carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

R⁴ es H;

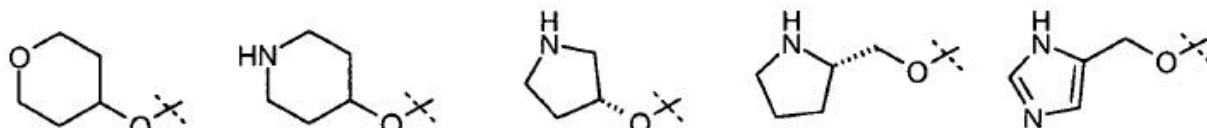
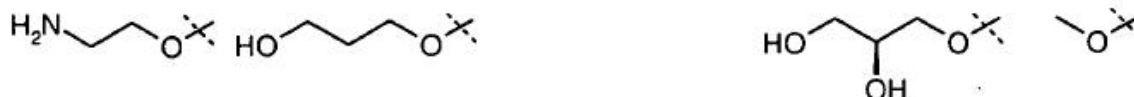
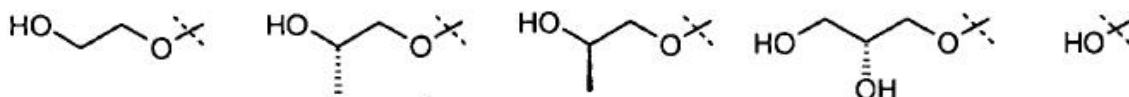
Y es W-C(O)-;

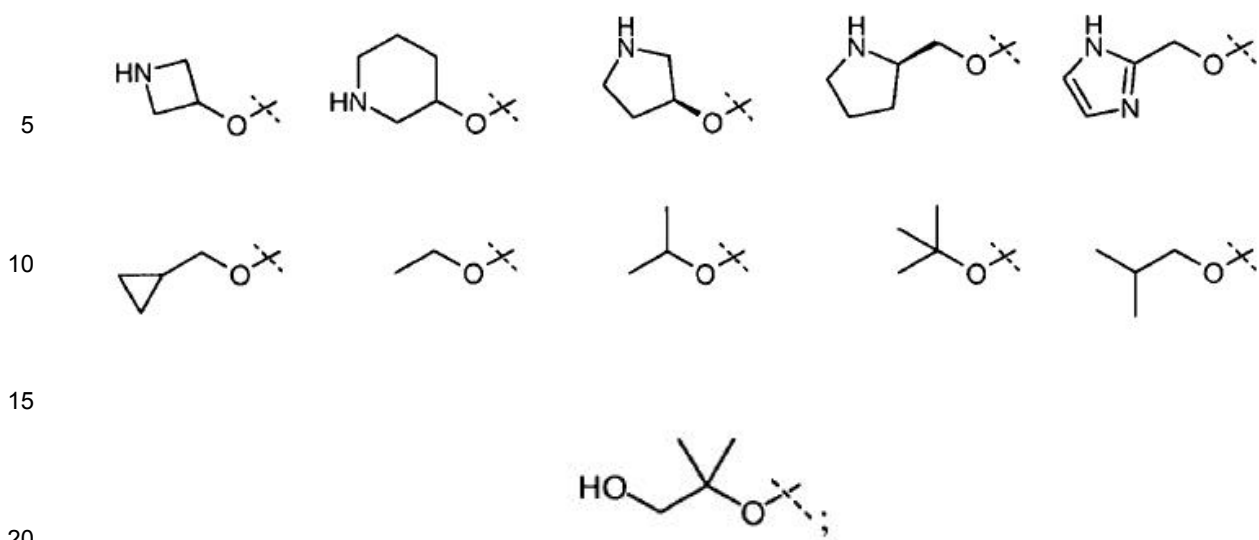
W es



R⁵ es H o alquilo C₁-C₁₂;

X¹ se selecciona entre:





25

30

35

40

45

50

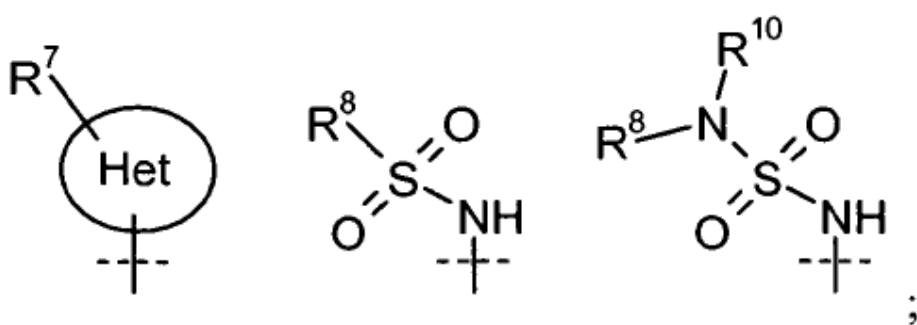
55

60

65

es

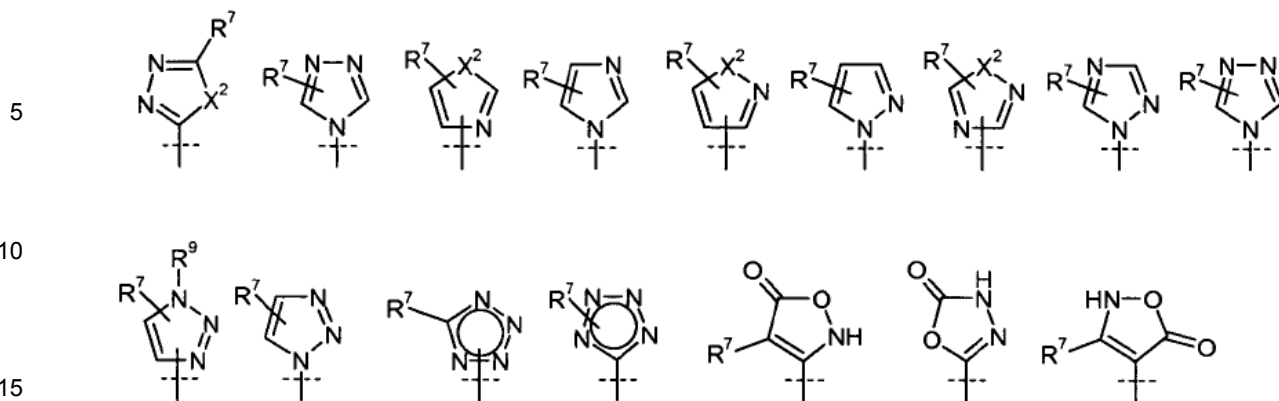
cada R¹¹ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;
 R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo,
 o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);
 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, arilo, carbociclilo, heterociclilo, y heteroarilo;
 W' es



en el que



es



X² es O, S, o NR⁹;

20 R⁷ se selecciona entre H, halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y')NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

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

30 R⁹ se selecciona entre H, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')OR¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y')NR¹¹R¹², -(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y')(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²), -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹², alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo;

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

R⁶ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heteroarilo, heterociclilo, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, o -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶;

40 R⁶ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, CF₃, -OCF₃, -NO₂, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, o -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶; siempre que R⁶ y R^{6'} no sean ambos H a la vez;

p es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1, 2 ó 3;

q es 2 ó 3;

45 en el que cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^{11'}, R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ está opcionalmente de manera independiente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, -Si(alquilo C₁-C₆), -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nOP(OR¹⁶)(OR¹⁷), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂(OR¹⁶), -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')OR¹⁶, -(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷, y R²¹;

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

65 o R¹⁶ y R¹⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-8 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el que dicho anillo está opcionalmente

- 5 sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);
- 10 R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-carbociclilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, y -(CH₂)_n-heteroarilo;
- R²¹ es alquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, en el que cada miembro de R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, CN, -OCF₃, CF₃, -NO₂, alquilo C₁-C₆, -OH, -SH, -O(alquilo C₁-C₆), -S(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)SO₂(alquilo C₁-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -OC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)C(O)O(alquilo C₁-C₆);
- 15 cada Y' es independientemente O, NR²², o S; y R²² es H o alquilo C₁-C₁₂.
- 20
- 25 2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R¹ y R^{1a} se seleccionan de un grupo que consiste en H y metilo.
3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R¹ y R^{1a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 miembros.
- 30 4. Compuesto, según la reivindicación 2 ó 3, en el que R² es H, metilo, CF₃, Cl, o F.
5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que R³ es H, -OCF₃, -OMe, -OCHF₂, F, o Cl.
- 35 6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁶ se selecciona entre halógeno, alquinilo C₂-C₃, carbociclilo C₃-C₄, o -SR¹⁶, en el que R¹⁶ es alquilo C₁-C₂.
7. Compuesto, según la reivindicación 6, en el que R⁶ se selecciona entre I, Br, -SMe, carbociclilo C₃ o alquinilo C₂.
8. Compuesto, según la reivindicación 6, en el que R⁶ se selecciona entre H, halógeno o alquilo C₁-C₃.
- 40 9. Compuesto, según la reivindicación 8, en el que R⁶ se selecciona entre F o Cl.
10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 45 11. Composición farmacéutica, según la reivindicación 10, que comprende además un agente quimioterapéutico adicional y/o que comprende además un agente antiinflamatorio adicional.
12. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en terapia.
- 50 13. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una composición según la reivindicación 10 u 11, para utilizar en un método de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.
14. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una composición según la reivindicación 10 u 11, para utilizar en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero.
- 55 15. Composición para utilizar en un método de tratamiento, según la reivindicación 13 ó 14, que comprende además administrar a dicho mamífero dicho agente adicional de forma secuencial o consecutiva.